Synthese und Circulardichroismus steroidaler Heterocyclen als Modellverbindungen für Furanoterpene

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Wolfgang Lindner
aus Dinslaken

Bochum 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549226_0027

Synthese und Circulardichroismus steroidaler Heterocyclen als Modellverbindungen für Furanoterpene

DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Wolfgang Lindner
aus Dinslaken

Bochum 1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1979 bis Februar 1982 am Lehrstuhl für Strukturchemie der Ruhr-Universität Bochum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Snatzke angefertigt.

Herrn Prof. Dr. G. Snatzke danke ich herzlich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die wissenschaftliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Für viele anregende Diskussionen bedanke ich mich bei Herrn Dr. G.H. Hoffmann.

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Duddeck danke ich für die Aufnahme der ^{13}CMR-Spektren und für die Hilfe bei ihrer Interpretation.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

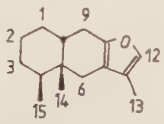
1.	Einleitung	1
1.2.	Modellverbindungen	2
2.	Synthesen	7
2.1.	Syntheseplanung	7
2.1.1.	Wahl der Synthesewege	8
2.1.2.	Selenophenosteroide	9
2.2.	[c]verknüpfte Thiophenosteroide	10
2.2.1.	Cholestano[2,3-c]thiophene	10
2.2.2.	5ß-[3,4]verknüpfte Thiophenosteroide	13
2.2.3.	4'-Methyl-5ß-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen	14
2.2.4.	5'-Methyl-5α-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen	16
2.2.5.	[6,5,4-2;3;4']verknüpfte Thiophenosteroide	17
2.2.6.	5α[3,2-b]verknüpfte steroidale Heterocyclen	19
2.2.7.	5α[2,3-b]verknüpfte steroidale Heterocyclen	21
2.2.8.	C-19-funktionalisierte [3,2-b]verknüpfte Heterocyclen mit 5α- oder 5ß-Stereochemie	22
2.2.9.	19-Nor-5α-cholest-2-eno[2,3-b]furan	27
2.2.10.	1α-Methyl-[3,2-b]veknüpfte Heterocyclen	28
2.3.	Thiopheno- und Furanosteroide mit zusätzlicher Ketofunktion	31
2.4.	Furanosteroide mit zusätzlicher Alkohol- oder Esterfunktion	35
3.	Spektroskopische Eigenschaften der steroidalen Heterocyclen	37
3.1.	Massenspektroskopie	37
3.2.	PMR-Spektroskopie	38
3.3.	^{13}CMR-Spektroskopie	41
4.	Circulardichroismus	44
4.1.	Theoretische Betrachtungen des Chromophors fünfgliedriger Heterocyclen, Elektronenspektren	44

4.2.	UV-Spektren der steroidalen Heterocyclen	50
4.3.	CD-Spektren der steroidalen Heterocyclen	51
4.3.0.	Abbildungen der CD-Spektren	52
4.3.1.	CD-Kurvenzerlegung	60
4.3.2.	Korrelation des Circulardichroismuses mit der Molekülstruktur	63
4.3.2.1.	Thiophenosteroide, CD-Bande I	67
4.3.2.2.	Thiophenosteroide, CD-Bande II	70
4.3.2.3.	Thiophenosteroide, CD-Banden III, IV, V	72
4.3.2.4.	Zusammenfassung der Regeln zur Interpretation der CD-Spektren [b]verknüpfter Thiophenosteroide	73
4.3.2.5.	[c]verknüpfte Thiophenosteroide	74
4.3.2.6.	Temperaturabhängige CD-Spektren der Thiophenosteroide	75
4.3.2.7.	Furanosteroide, CD-Bande I	76
4.3.2.8.	Furanosteroide, CD-Bande II	78
4.3.2.9.	Furanosteroide, CD-Bande III	79
4.3.2.10.	Zusammenfassung der Regeln zur Interpretation der CD-Spektren [b]verknüpfter Furanosteroide	80
4.3.2.11.	[b]verknüpfte Furanosteroide	80
4.3.2.12.	Selenophenosteroide	81
4.4.	CD der Furanosteroide mit einer zusätzlichen Alkoholfunktion	81
4.5.	Anwendung auf Naturstoffe	84
4.5.1.	Furanoeremophilan, Menthofuran	84
4.5.2.	9-Hydroxyfuranoeremophilan, Furanopetasin	86
4.6.	Ketone	88
5.	Zusammenfassung	92
6.	Experimenteller Teil	93
6.1.	Vorbemerkungen	93
6.2.	Versuchsbeschreibungen	94
7.	Literaturverzeichnis	156

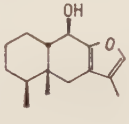
1. Einleitung

In den letzten 20 Jahren wurde eine große Anzahl von Naturstoffen isoliert, die den Furanchromophor enthalten. Furanosesquiterpenoide, die das Eremophilanskelett besitzen sind weitverbreitet in Compositen.[1)]
Beispiele dafür stellen das in Bild 1 gezeichnete Furanoeremophilan 168, 9β-Hydroxyfuranoeremophilan 169 aus Petasites hybridus[2)] und Furanopetasin 170 aus z.B. Ligularia tussilaginea[3)] dar.

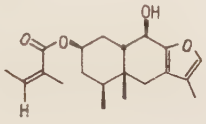
Bild 1:



168



169



170

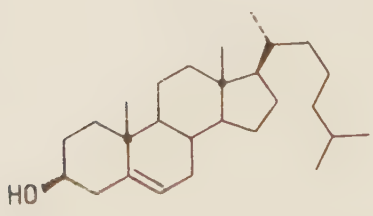
Die Strukturaufklärung wurde hauptsächlich durch PMR-Spektroskopie durchgeführt. Infolge der cis-Verknüpfung des Dekalingerüstes liegt ein konformativ flexibles System vor, was die Interpretation der PMR-Spektren erschwerte.
G. Snatzke[4)] vermaß die CD-Spektren einer Vielzahl Furanoterpenoide und R. Grosser[5)] untersuchte den CD des Furanchromophors anhand von sterisch fixierten Modellverbindungen aus der Steroidreihe.
In dieser Arbeit sollten die Einflüsse chromophornaher Substituenten auf den Circulardichroismus des Furanchromophors untersucht, sowie konformativ starre Modellverbindungen studiert werden, deren Substitutionsmuster möglichst eng mit den in Bild 1 gezeigten Sesquiterpenen korrelieren.
Außerdem wurden die Untersuchungen auf den Thiophen- und den Selenophenchromophor ausgedehnt. Der CD dieser Substanzklassen wurde noch nicht intensiv untersucht,[6,69)] beansprucht aber ebenfalls für sich selbst Interesse, da in letzter Zeit asymmetrische Synthesen von Thiophenanalogen von Östranderi-

vaten durchgeführt[7-9] und die absolute Konfiguration dieser Verbindungen bestimmt wurden.
Wir erhoffen uns, durch Studium der CD-Spektren der Thiopheno- und Selenophenosteroide weitere Aufschlüsse über die Elektronenübergänge im Chromophor der fünfgliedrigen Heteroaromaten zu erhalten, die aus den strukturarmen UV-Spektren[10] nicht abzulesen waren.
Die CD-Spektren der entsprechenden heterocyclischen Verbindungen sollten verglichen werden.

1.2. Modellverbindungen

Als Grundgerüst für alle Modellverbindungen diente uns das Cholestanskelett. Alle Substanzen wurden ausgehend vom wohlfeilen Cholesterin (Bild 2) synthetisiert.

Bild2:



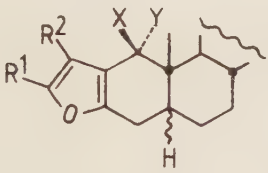
Das hat den Vorteil, daß eine Reihe der benötigten Zwischenprodukte in der Literatur beschrieben sind, die Geometrie des Skelettes aus Röntgenstrukturdaten gut definiert ist, die Produkte als gut kristallisierende Verbindungen anfallen die einfach zu reinigen sind, und daß weitere Heterosubstituenten im Molekül fehlen, die gegebenenfalls einen Einfluß auf den Circulardichroismus des zu betrachtenden Chromophors ausüben können.

In Tabelle 1 sind die von R. Grosser untersuchten Furanocholestanderivate abgebildet, die hier für Vergleiche herangezogen werden.
Um den Einfluß der am Ring A axialstehenden Methylgruppen zu untersuchen, werden in dieser Arbeit die 19-Norsteroide 42,

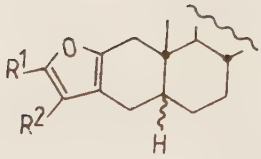
43, 44, 45, (Tabelle 2) sowie die 1α-Methylderivate 46 und 47 beschrieben.

Die α-Hydroxyfurane 52, 53, 54 und 55, wie auch die entsprechenden Ester 56, 57, 58 und 59 stellen Modellsubstanzen für das 9-Hydroxyfuranoeremophilan 169 dar. Die Thiophen- und Selenophenverbindungen sind größtenteils Analoga zu den in Tabelle 1 gezeichneten Furanen.

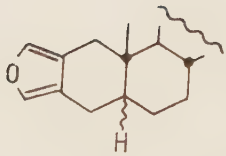
Tab. 1: Furanosteroide aus Lit.[5)]



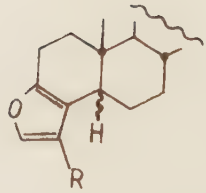
	X	Y	R^1	R^2	5-H
1	H	H	H	H	α
2	H	H	H	CH_3	α
3	H	H	CH_3	H	α
4	H	OH	H	CH_3	α
5	OH	H	H	CH_3	α
6	=O		H	CH_3	α
7	H	H	H	H	β
8	OAc	H	H	CH_3	α
9	H	OAc	H	CH_3	α



	R1	R2	5-H
10	H	H	α
11	H	CH_3	α
12	CH_3	H	α
13	H	H	β

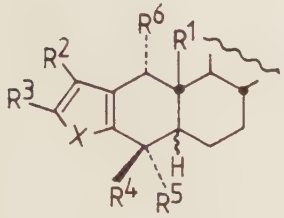


14	5α-H
15	5β-H

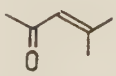


	R	5-H
16	H	α
17	H	β
18	CH_3	β

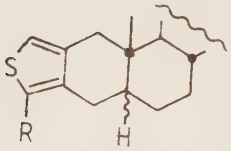
Tabelle 2: Liste der hergestellten Modellverbindungen



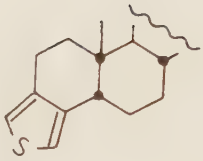
	X	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	5-H
31	S	CH_3	H	H	H	H	H	α
32	S	CH_3	H	CH_3	H	H	H	α
33	S	CH_3	CH_3	H	H	H	H	α
34	S	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	H	α
35	Se	CH_3	H	CH_3	H	H	H	α
39	O	CO_2Me	H	CH_3	H	H	H	α
40	O	CH_3	H	CH_3	H	H	H	β
41	S	CH_3	H	CH_3	H	H	H	β
42	O	H	H	CH_3	H	H	H	β
43	O	H	H	CH_3	H	H	H	α
44	S	H	H	CH_3	H	H	H	α
46	O	CH_3	H	CH_3	H	H	CH_3	α
47	S	CH_3	H	CH_3	H	H	CH_3	α
48	S	CH_3	H	H	=O		H	α
49	O	CH_3	CH_3	H	=O		H	α
50	O	CH_3	H	CH_3	=O		H	α
52	O	CH_3	CH_3	H	H	OH	H	α
53	O	CH_3	CH_3	H	OH	H	H	α
56	O	CH_3	CH_3	H	H	OAc	H	α
57	O	CH_3	CH_3	H	OAc	H	H	α
58	O	CH_3	CH_3	H	H	OSen*	H	α
59	O	CH_3	CH_3	H	OSen*	H	H	α

*Sen = 

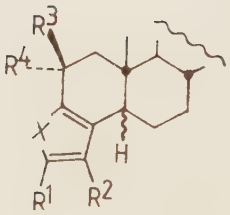
Tab. 2: Liste der hergestellten Modellverbindungen



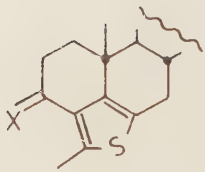
	R	5-H
19	H	α
20	CH_3	α
21	H	β
22	CH_3	β



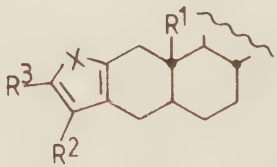
23



	X	R^1	R^2	R^3	R^4	5-H
24	S	H	H	H	-	β
25	S	H	CH_3	H	-	β
26	S	CH_3	H	H	-	α
51	O	CH_3		=O		α
54	S	CH_3		OH	H	α
55	S	CH_3	H	H	OH	α



	X	R^1	R^2	R^3
27	S	CH_3	H	H
28	S	CH_3	H	CH_3
31	Se	CH_3	H	CH_3
45				

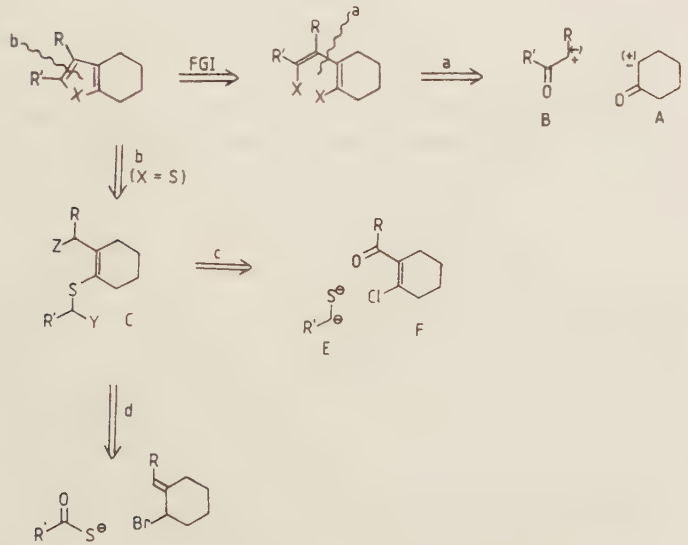


2. Synthesen

2.1. Syntheseplanung

Aus formaler Sicht lassen sich die hier synthetisierten fünfgliedrigen Heterocyclen als Bisenolether bzw. Heteroanaloga davon betrachten. Durch eine Umwandlung der funktionellen Gruppen (FGI)[11] kommen wir bei einer Retrosynthesebetrachtung sofort zu einer 1,4-Dicarbonylverbindung. Bild 3)

Bild 3: Analyse des Syntheseproblems



Retrosynthetische Spaltung nach a) führt zu einem Cholestansynthon A und zu einem 2-Carbonylsynthon B. Zur Knüpfung der C-C-Bindung müssen wir also entweder ein elektrophiles 2-Carbonylsynthon mit einem Cholestanenolether A^- bzw. einem Äquivalent davon, oder ein elektronisch inverses Reaktantenpaar umsetzen. Als elektrophile 2-Carbonylreagenzien B^+ dienten

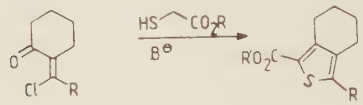
hier Allylhalogenide, Nitroolefine bzw. Ether des Hydroxyacetons. Bei Reaktionen mit "umgepolter Reaktivität" wurde ein Allyl-Grignard, bzw. das Essigesteranion als Reagenz für das nukleophile 2-Carbonylsynthon B^- mit steroidalen Epoxiden oder steroidalen α-Acetoxyketonen A^+ umgesetzt.

Retrosynthetische Spaltung des Thiophen-Derivates(X=S) nach b) (Bild 3) führt zu einer Zwischenstufe C, in der entweder Z ein elektronenziehender und Y ein elektronendrückender Rest ist (Weg c), oder vice versa (Weg d). Weg d) bringt uns zum Thioacetatanion D als Reagenz ($R'=CH_2$). Die Synthese der Verbindung 27 (Kapitel 2.2.5.)[12] erfolgte auf diese Weise.

Auf dem Weg c) gelangt man zur Kondensation des α-Mercaptoessigesters E ($R'=COOEt$) mit den aus Ketonen nach Arnold[13] leicht zugänglichen β-Chlorvinylaldehyden ($R=H$)[14].

Das zu F isomere β-Chlorvinylketon (Bild 4) bietet durch Kondensation mit dem α-Mercaptoessigester einen Zugang zu [c]verknüpften Thiophenderivaten.

Bild 4: Synthese von Thiophenderivaten nach Hauptmann[14]



2.1.1. Wahl der Synthesewege

Bei der Auswahl der tatsächlich durchgeführten Synthesewege wurde hauptsächlich darauf geachtet, daß die C-C-Verknüpfungsreaktion in Bezug auf den Cholestanteil ein regiochemisch einheitliches, vorhersehbares Produkt lieferte.

Von vergleichbarer Wichtigkeit war die "gute" (d.h. in möglichst wenigen und nicht komplizierten Syntheseschritten) Zugänglichkeit der jeweilig benötigten Ausgangsverbindung

aus der Cholestanreihe. Diese Voraussetzungen zwangen dazu, den Syntheseweg praktisch jeder einzelnen Modellverbindung bei der Planung zu optimieren. Es folgte daraus die Notwendigkeit der Verwendung einer Vielzahl unterschiedlicher C-C-Verknüpfungsreaktionen. Auf die Stereochemie dieser Reaktionen brauchte dagegen keine Aufmerksamkeit verwendet werden, da im Verlauf der weiteren Synthese eventuell neu eingeführte Chiralitätszentren wieder zerstört wurden.

Für die gezielte Einführung des Chiralitätszentrums an C-5 gibt es auf dem Steroidgebiet reichhaltige Erfahrungen.[15)]

2.1.2. Selenophenosteroide

Zu Beginn dieser Arbeit lagen in der Literatur nur sehr wenige Beispiele zur Synthese von Selenophenderivaten, besonders aus 1,4-Dicarbonylverbindungen vor.[43)] Zwar entdeckte Paal[44)] schon vor hundert Jahren die Reaktion von 1,4-Diketonen mit Phosphorpentaselenid zu 2,5-Dialkylselenophenen als Analogon zur Paal-Knorr-Thiophensynthese, doch erst 1977 verwendete sie S. Gronowitz in modifizierter Form.[45)] Die Reaktion gelingt anscheinend nur unter genau kontrollierten Bedingungen; die Prozedur, sowie die Darstellung des P_2Se_5 verläuft unter recht drastischen Bedingungen im Druckgefäß. Von Schulte[46)] stammt eine Methode, die aus α-Propinylcarbonylverbindungen mit Selenwasserstoff unter sauren Bedingungen Selenophenderivate ergibt. Die Ausbeuten lagen allerdings unter 5%.

In dieser Arbeit wird nun eine Methode vorgestellt, die in Analogie zu Duus' Thiophensynthese aus 1,4-Diketonen Selenophensteroide wie 35 und 38 in befriedigenden Ausbeuten zugänglich macht.
Man stellt dazu nach Klayman[47)] eine Lösung von Natriumhydrogenselenid in absolutem Ethanol aus grauem Selen und Natrium-

boranat her. In die Lösung gibt man bei Temperaturen unterhalb von -40°C das entsprechende 1,4-Diketon und setzt durch Einleiten von Chlorwasserstoff den Selenwasserstoff in Freiheit. Die Reaktion zum Selenophenosteroid verläuft bei Temperaturen unter 0°C und vermeidet die experimentellen Schwierigkeiten, die beim Arbeiten mit gasförmigem Selenwasserstoff auftreten.

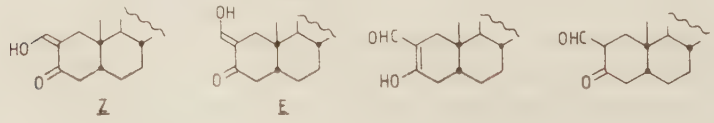
2.2. [c]verknüpfte Thiophenosteroide

Die Synthese der [c]verknüpften Thiophene 19, 20, 21, 22 und 23 basiert auf der schon in Kap. 2.1. vorgestellten Kondensation von 2-Chlorvinylketonen mit α-Mercaptoessigsäureethylestern nach Hauptmann.[14c] Die 2-Chlorvinylketone erwiesen sich den entsprechenden β-Methoxyvinylketonen[16] und den α-Methylenketonen[17] in Bezug auf Handhabung und Ausbeute als Ausgangsverbindung überlegen.

2.2.1. Cholestano[2,3-c]thiophene

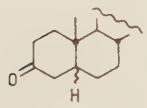
Wie im Formelschema (Seite 11) aufgezeichnet, entsteht sowohl aus dem 5α- wie dem 5β-Cholestan-3-on durch Kondensation mit Ameisensäureethylester in Gegenwart von Natriummethanolat die entsprechende 2-Hydroxymethylenverbindung 62 bzw. 63.[18,19] Während im PMR-Spektrum des 5α-Produktes für das OH-Proton ein breites Signal bei 14.3 ppm auftritt, liegt die 5β-Verbindung 63 offensichtlich als Gemisch der

Bild 5: Die möglichen Isomere von 63

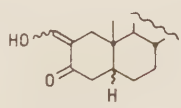


Z- und E-Isomere vor. Im Dsc (Laufmittel: PE-Aceton 10:1) lassen sich zwei ähnliche Produkte nachweisen. Dem Z-Isomeren können die Signale bei 8.20 ppm und 14.1 ppm (breites Signal), dem E-Isomeren die Dubletts (J=4Hz) bei 8.59 ppm und 15.30 ppm zugeordnet werden.[18,20,24] Die Integration der Signale ergibt ein Z:E-Verhältnis von 65:35. Ein zur Aldoenol- oder B-Ketoaldehydform gehörendes Signal findet man nicht.

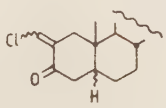
Auch die IR-Spektren legen das Vorhandensein eines Z-E-Gemisches bei 63 im Gegensatz zu 62 nahe. Im Spektrum von 63 taucht neben der Absorption bei 1650 cm^{-1} des mit einer Wasserstoffbrücke chelatisierten Z-Ketons auch eine Bande bei 1705 cm^{-1} auf.



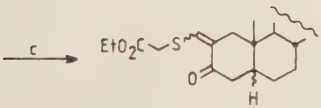
5-α: 60
5-B: 61



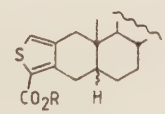
5-α: 62
5-B: 63



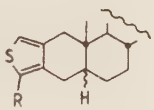
5-α: 64
5-B: 65



5-α: 66
5-B: 67



68: 5α, R=Me
69: 5B, R=Me
70: 5α, R=H
71: 5B, R=H



19: 5α, R=H
20: 5B, R=H
21: 5α, R=Me
22: 5B, R=Me

a) NaOMe, $HCOOEt$, C_6H_6
b) $(COCl)_2$
c) $HSCH_2COOEt$, Py, NEt_3
d) NaOMe
e) KOH, EtOH, Δ
f) Chinolin, Cu, 200°C
g) LAH, $AlCl_3$, Et_2O, Δ, 3h

Die 2-Hydroxymethylenketone wurden nach der Methode von Heathcock[21] mit Oxalylchlorid in die Z-E-Gemische der 2-Chlormethylenketone 64 bzw. 65 überführt. Da diese Verbindungen hydrolyseempfindlich sind, wurde auf eine Reini-

gung bzw. Isomerentrennung verzichtet. Die ebenfalls denkbaren β-Chlorvinylaldehyde entstehen nicht, wie das Fehlen von Aldehydsignalen in den PMR-Spektren beweist. Das 2-Formyl-3-chlor-5α-cholest-2-en lag zum Vergleich vor.(δ=1o.17ppm Die Arbeit von Heathcock[21] berichtet ebenfalls von einem Z-E-Gemisch des 2-Chlormethylencyclohexanons und die Abwesenheit des isomeren 2-Formyl-1-chlorhexens.
Das Auftreten einer CH-Schwingung bei 3o5o cm^{-1} im IR-Spektrum beweist außerdem das Vorliegen der gewünschten Regioisomeren.

Die Reaktion der rohen Produkte 64 bzw. 65 mit Thioglykolsäureethylester in Pyridin-Triethylamin[14] verläuft nichtstereospezifisch unter nukleophiler Substitution des Chloratoms zu 66 bzw. 67.

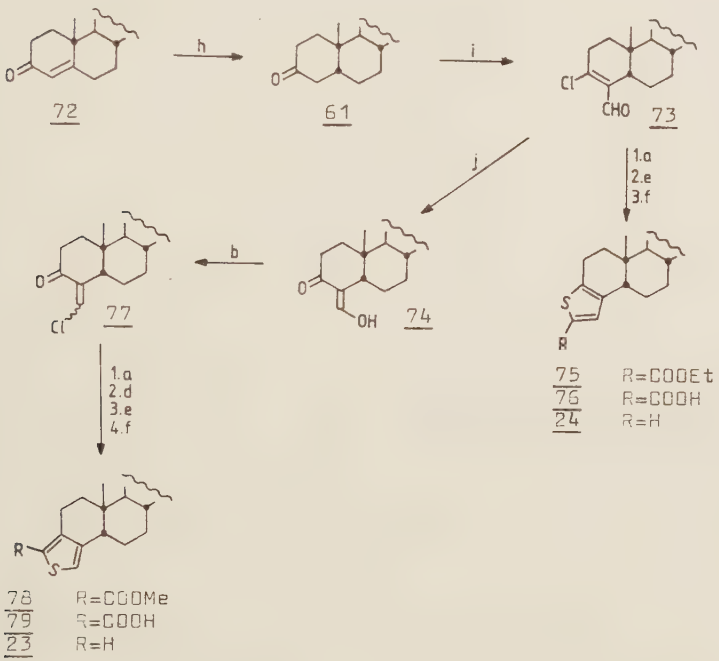
Die Stereoisomerenmischung der Enthiolether 66 bzw. 67 wurde durch Natriummethanolat in Methanol unter gleichzeitiger Umesterung zu den Thiophenestern 68 bzw. 69 zyklisiert. Die Ausbeuten über die letzten drei Stufen betrugen 26 bis 32%. Die Carbonylschwingung des aromatischen Esters findet man im IR bei 171o cm^{-1}.

Verseifung der Ester zu den Carbonsäuren 7o bzw. 71 und anschließende Decarboxylierung mit Kupfer in Chinolin bei 200°C ergab in guten Ausbeuten die [2,3-c]verknüpften Thiophene 19 bzw. 21. Die spektroskopischen Eigenschaften der fünfgliedrigen Heterocyclen werden im Kap. 3 zusammengefaßt beschrieben.

Durch Kochen mit überschüssigem Lithiumalanat-Aluminiumtrichlorid in Ether wurden die Carbonsäuren 7o und 71 in über 8o% Ausbeute in die 2'-Methylthiophene 2o bzw. 22 überführt.

2.2.2. 5β-[3,4]verknüpfte Thiophenosteroide

Zur Synthese des 5β-Cholest-3-eno[3,4-b]thiophens (24) wurde das leicht zugängliche Koprostanon[22] nach der Methode von Arnold und Ženíšek[13] mit DMF-Phosphoroxychlorid zu dem β-Chlorvinylaldehyd 73 umgesetzt. Im PMR-Spektrum befindet sich das Signal des Aldehydprotons als scharfes Singulett bei 10.17 ppm; das IR-Spektrum zeigt die typischen Banden bei 2760, 1685 und 1605 cm^{-1}.



a) $HSCH_2COOEt$, Py, NEt_3
b) $(COCl)_2$
d) NaOMe
e) KOH, EtOH,Δ
f) Chinolin, Cu, 200°C
h) H_2, Pd-C, KOH, EtOH
i) $POCl_3$, DMF, 1,2-Dichlorethan
j) SiO_2

Versuchte man 73 an Kieselgel zu chromatographieren, so trat Hydrolyse ein und man erhielt das bislang in der Literatur nicht beschriebene 4-Hydroxymethylen-5ß-cholestan-3-on (74).[19] Dieser Befund beweist gleichzeitig die Regiochemie von 73, in dem die Doppelbindung wie erwartet in 3-Position vorliegt.[23a] Laut PMR-Spektrum (δ_{OH}=15.39ppm, d, J=4Hz; $\delta_{=CH}$=8.6o ppm,d, J=4Hz) lag 74 nahezu einheitlich in der E-Form vor. Auch im IR-Spektrum überwiegt die Ketobande bei 17oo cm^{-1}.

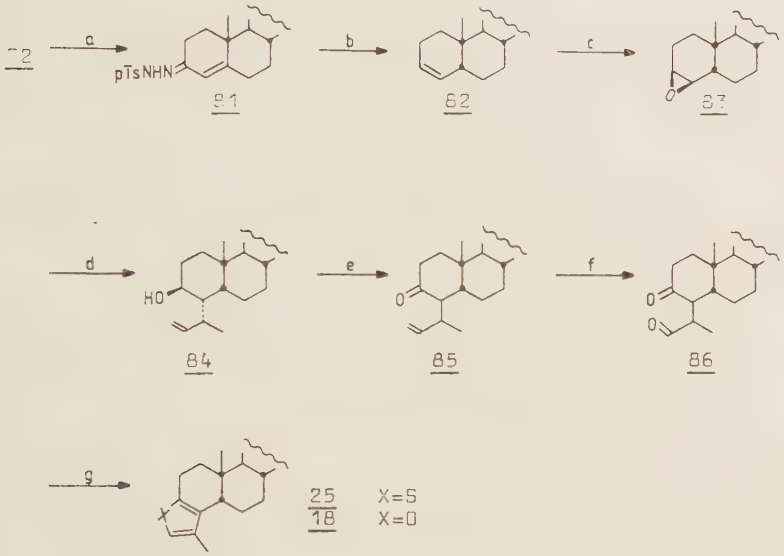
Der ß-Chlorvinylaldehyd 73 ließ sich mit Hauptmanns Methode mit Thioglykolsäureethylester unter milden Bedingungen zum Thiophenester 75 kondensieren.[14] Der Ester wurde verseift zur Säure 76, die analog zu 7o oder 71 (Kap. 2.2.1.) decarboxylierte. Im IR absorbierte die Estercarbonylgruppe von 75 bei 17oo cm^{-1}. Weder die Massenspektren des Esters und der Säure 76, noch dasjenige von Verbindung 24 weisen die Peaks der Retro-Diels-Alder-Spaltung auf, die bei einer [3,2-b]verknüpfung auftreten müßten. Dies stellt einen Beleg für die [3,4-b]verknüpfung des Systems dar.[25] (siehe Kap. 3.1.)

Das 4-Hydroxymethylen-5ß-cholestan-3-on (74) wurde über das 4-Chlormethylenketon 77 und den Thioenolether 8o in 42% Gesamtausbeute in das Thiophenderivat 78 überführt, ohne die jeweils als Stereoisomerengemische anfallenden Zwischenprodukte zu reinigen. Für die Strukturzuordnung wichtig war der Nachweis, daß das Produkt 78 nicht mit 69 identisch ist. Die Verseifung zu 79 und Decarboxylierung zu 23 gelang problemlos unter den üblichen Bedingungen.

2.2.3. 4'-Methyl-5ß-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

Die Einführung einer 8'-Methylgruppe in das Thiophengerüst gelingt nicht mit der Synthesemethode nach Hauptmann. Deshalb wurde zur Herstellung von 25 von der regiospezifischen Öff-

nung von Oxiranen mit Grignardreagenzien Gebrauch gemacht.[26]



a) $pTsNHNH_2$, EtOH,
b) Catecholboran 2. NaOAc, H_2O
c) mCPBA
d) CH_2=CHCH(CH_3)Cl, Mg, Et_2O
e) Jones-Reagenz
f) OsO_4, $NaIO_4$, Dioxan-H_2O
g) H_2S, HCl, EtOH, -60 bis -20°C

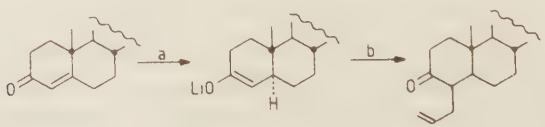
Das 5ß-Cholest-3-en (82) wurde dazu aus Cholestenon 72 nach Kabalka[27] in 86% Gesamtausbeute über die Reduktion des entsprechenden Tosylhydrazons 81 mit Catecholboran dargestellt. Epoxidierung mit mCPBA lieferte stereospezifisch das 3ß,4ß-Epoxid 83.[28] Trotz der sterischen Hinderung addierte sich das Grignardreagenz aus 3-Chlorbut-1-en ausschließlich von der α-Seite sowie mit dem stärker substituierten Ende,[32] so daß ein einheitlicher Alkohol 84[5] entstand. Allerdings betrug die Reaktionszeit 78 h, während

ungehinderte Oxirane, wie z.B. das 2α,3α-Oxidocholestan 96 innerhalb von 3 h umgesetzt waren.
Durch Jones-Oxidation wurde die 3-Ketofunktion in Verbindung 85, durch Spaltung des endständigen Olefins mit OsO_4-$NaIO_4$ die Aldehydgruppe in 86 generiert. Die Stereochemie an C-4 in diesen Produkten wurde nicht untersucht, jedoch darf man aus sterischen Betrachtungen an Modellen auf eine Epimerisierung zum äquatorialen 4β-Produkt schließen.
Das instabile Aldehydketon 86 wurde ohne weitere Reinigung bei -3o bis -2o°C mit Schwefelwasserstoff in absolutem Ethanol unter Katalyse mit trockenem Chlorwasserstoff[25] in 4 h zum Thiophen 25 umgesetzt.
Neben dem Thiophenringschluß trat in 2o% Ausbeute säurekatalysierte Dehydratisierung zum analogen Furanderivat 18[5] ein. Das Thiophenderivat 25 läßt sich leicht vom polareren Furan 18 trennen.(Säulenchromatographie; Eluens: PE)

2.2.4. 5'-Methyl-5α-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

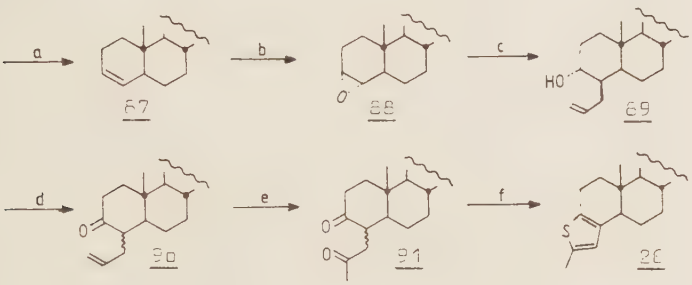
Eine Möglichkeit, das 5α-Δ^3-Enolat des Cholestanons regiospezifisch zu erzeugen und zu allylieren, ist im Bild 6 skizziert.[30,39]

Bild 6: Regiospezifische reduktive Alkylierung von Cholest-4-en-3-on



Da in diesem Labor das 5α-Cholest-3-en für andere Zwecke hergestellt werden sollte, wurde der im folgenden Schema angegebene "Umweg" über das Epoxid 86 zu dem [3,4-b]verknüpften Produkt gewählt.

eduzierte man das Cholestenon 72 mit Diboran, so erhielt man nach Hydrolyse das 5α-Cholest-2-en als einziges unpolares Produkt.[31]



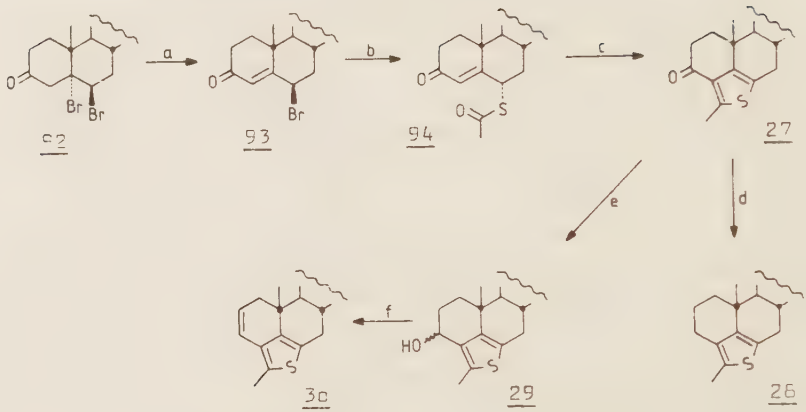
a) 1. B_2H_6 2. Ac_2O
b) mCPBA
c) $CH_2=CHCH_2Cl$, Mg, Et_2O
d) Jones-Reagenz
e) $PdCl_2$, CuCl, O_2, H_2O, DMF
f) H_2S, HCl, EtOH

Die Epoxidierung verlief stereochemisch einheitlich von der α-Seite.[33] Somit war die Regiochemie der nachfolgenden Grignardreaktion festgelegt und man kam in 75% Ausbeute zu 4β-Allyl-5α-cholestan-3α-ol (69). Die Jonesoxidation führte zu dem anvisierten Keton 90. Das endständige Olefin wurde nach der Methode von Tsuji[34] in 88% Ausbeute in das Methylketon 91 übergeführt.
Der Ringschluß zum Thiophenosteroid 26 verlief bei -10°C in 67% Ausbeute. Im PMR-Spektrum von 26 findet man das Signal der 19-Methylgruppe bei einem um 0.3 ppm höheren Feld als bei den entsprechenden 5β-konfigurierten Thiophenosteroiden 24 und 25.

2.2.5. [6,5,4-2;3;4']verknüpfte Thiophenosteroide

Die Synthese der in der Literatur bekannten Verbindungen 27 und 28,[35] sowie von 30 wurde wie im folgenden Formelschema

beschrieben durchgeführt.



a) NaOAc, Δ
b) CH_3COSK, Aceton
c) NaH, Toluol
d) LAH, $AlCl_3$
e) $NaBH_4$, MeOH
f) SiO_2

Das Dibromcholestanon 92, erhältlich nach Fieser,[36] wurde zu 93 dehydrobromiert.[37] Durch Kaliumacetat in Aceton[12] wurde das Bromatom an C-6 nukleophil substituiert. Der Thioacetatrest liegt in der 6α-Position vor, denn das 6β-Proton absorbiert im PMR-Spektrum bei 4.18 ppm als Multiplett mit einer Halbwertbreite von ca. 20 Hz; es steht also in axieler Position.

Die intramolekulare Aldolkondensation von 94 gelang am besten mit Natriumhydrid als Base. Die Eigenschaften des Produktes 27 waren mit den Literaturdaten in Einklang.

Mit Lithiumalanat in Ether oder mit Natriumboranat in Dioxan-Methanol läßt sich die Ketofunktion reduzieren. Man erhält in beiden Fällen eine ca. 9:1 Mischung der epimeren Alkohole 29. Bei Versuchen die Alkohole zu reinigen, trat sehr leicht Dehydratisierung ein. Bei der Chromatographie an desaktiviertem

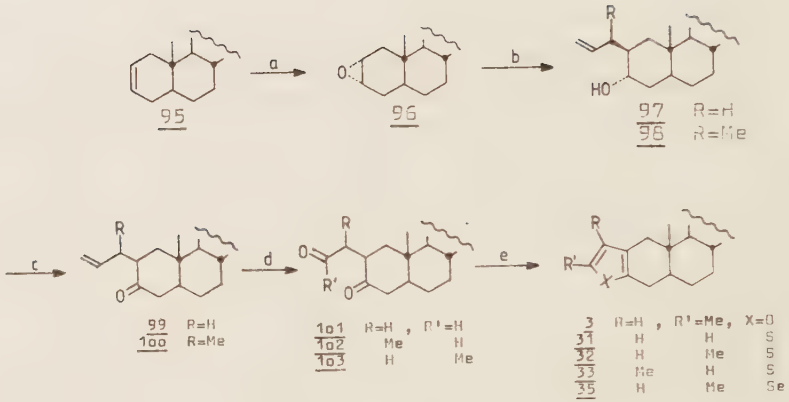
Kieselgel isolierte ich in 84% Ausbeute das Olefin 30. Im IR-Spektrum ist die OH-Bande der Alkohole verschwunden. Dafür erkennt man bei 3030 cm^{-1} eine typische olefinische CH-Schwingung. Im PMR-Spektrum findet man bei 6.96 und 6.54 - 6.24 ppm den olefinischen AB-Teil eines ABXY-Systems.

Zum entsprechenden Thiophenderivat ohne weitere funktionelle Gruppen gelangt man durch Reduktion des Ketons 29 mit Lithiumalanat-Aluminiumtrichlorid in 87% Ausbeute.

2.2.6. 5α[3,2-b]verknüpfte steroidale Heterocyclen

In einer früheren Arbeit[6] wurde die Synthese des [3,2-b]verknüpften Thiophens 31 über den Ringschluß nach Hauptmann,[14] des 4',5'-Dimethylderivates 34 über eine Michaelreaktion von 2-Nitrobuten mit dem Enamin des Cholestanons,[40] sowie von 32 über eine Öffnung des 2α,3α-Oxidocholestans 96 mit dem β-Methallyl-Grignardreagenz berichtet.
Fleming[41] synthetisierte das 2α-Allyl-5α-cholestan-3-on in einer Eintopfreaktion über eine Claisenumlagerung des in situ hergestellten Allylenolethers in 37% Ausbeute.
Davon scheint die Epoxidöffnung die flexibelste Synthesetaktik zu versprechen,[5] um sowohl Furano-, Thiopheno- als auch Selenophenosteroide mit der gewünschten [3,2-b]Verknüpfung herzustellen. In dieser Arbeit wird die Synthese des Furans 3,[5] das zu ^{13}CMR-Vergleichszwecken benötigt wurde, des Selenophens 35 und der Thiophene 31, 32[6] und 33 auf diesem Wege beschrieben.

Das leicht aus Cholesterin erhältliche 5α-Cholest-2-en (95)[31] wurde stereospezifisch epoxidiert.[38] Epoxidöffnung mit den entsprechenden Grignardverbindungen führt in guten Ausbeuten zu den Alkoholen 97 bzw. 98. Das in Bezug auf die Hydroxylgruppe geminale Proton zeigt im PMR-Spektrum eine für äquatoriale Protonen typische Halbwertbreite von 7 Hz.

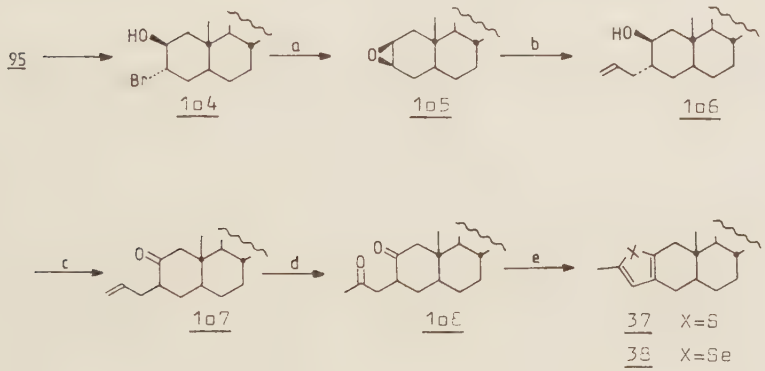


a) mCPBA b) CH_2=$CHCH_2Cl$, Mg, Et_2O oder CH_2=$CHCH(CH_3)Cl$, Mg, Et_2O
c) Jones-Reagenz d) OsO_4, $NaIO_4$, Dioxan, H_2O oder $PdCl_2$, CuCl, O_2, H_2O, DMF (103) e) H_2S, HCl, EtOH oder NaHSe, HCl, EtOH oder pTsOH

Zur Generierung der beiden benötigten Carbonylfunktionen in 1,4-Position wurde zuerst die Alkoholfunktion nach Jones oxidiert. Das 2-Allylcholestanon 99 wurde als Öl erhalten. Fleming beschrieb das 2α-Allylisomere als schwierig zu kristallisierende Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 52-58°C. Auch das methylsubstituierte Produkt 100 konnte nicht kristallisiert werden. Auf eine Untersuchung der Stereochemie wurde verzichtet, da bis zu vier Isomere vorliegen können. Oxidative Spaltung der C=C-Doppelbindung mit Osmiumtetraoxid und Natriummetaperiodat und anschließender Ringschluß nach Duus[29] ergab die Thiophenderivate 31 bzw. 33.
Durch Oxidation des Olefins in 99 zum Methylketon[34] gelangte man zum 1,4-Diketon 103, das identisch mit dem von R. Grosser[5] auf einem anderen Weg erhaltenen Produkt ist.
ingschluß nach Ramsseul[42] bzw. Duus führte zu dem schon

bekannten Furan 3 bzw. Thiophen 32.
Mit dem in Kapitel2.1.2. beschriebenen Verfahren wurde 1o3 zum Selenophenosteroid 35 in 54% Ausbeute zyklisiert. 35 ist eine farblose, kristalline Verbindung, die bei längerem Stehen an der Luft unter Zersetzung rotes Selen ausscheidet. Die physikalischen Eigenschaften ähneln denen des Thiophens 32 und werden im Abschnitt 3. diskutiert.

2.2.7. 5α-[2,3-b]verknüpfte steroidale Heterocyclen



a) KOH, iPrOH b) CH_2=$CHCH_2Cl$, Mg, Et_2O c) Jones-Reagenz
d) $PdCl_2$, CuCl, O_2, H_2O, DMF e) H_2S, HCl, EtOH oder NaHSe, HCl, EtOH

Zur Synthese der [2,3-b]verknüpften Heterocyclen 37 und 38 öffnet man am besten im entscheidenden C-C-Verknüpfungsschritt das 2β,3β-Epoxid 1o5. Die Herstellung von 5α-Cholesten-2-on,[48] das dann in der 3-Position alkyliert werden müßte, erwies sich dagegen als umständlich und nicht problemlos. 1o5 [50] läßt sich aus dem Olefin 95 über das Bromhydrin 1o4 [49] in zwei Stufen in 6o% Ausbeute herstellen.

Die weitere Reaktionsfolge entspricht der in 2.2.6. angegebenen Synthese.

2.2.8. C-19-funktionalisierte [3,2-b]verknüpfte Heterocyclen mit 5α- oder 5β-Stereochemie

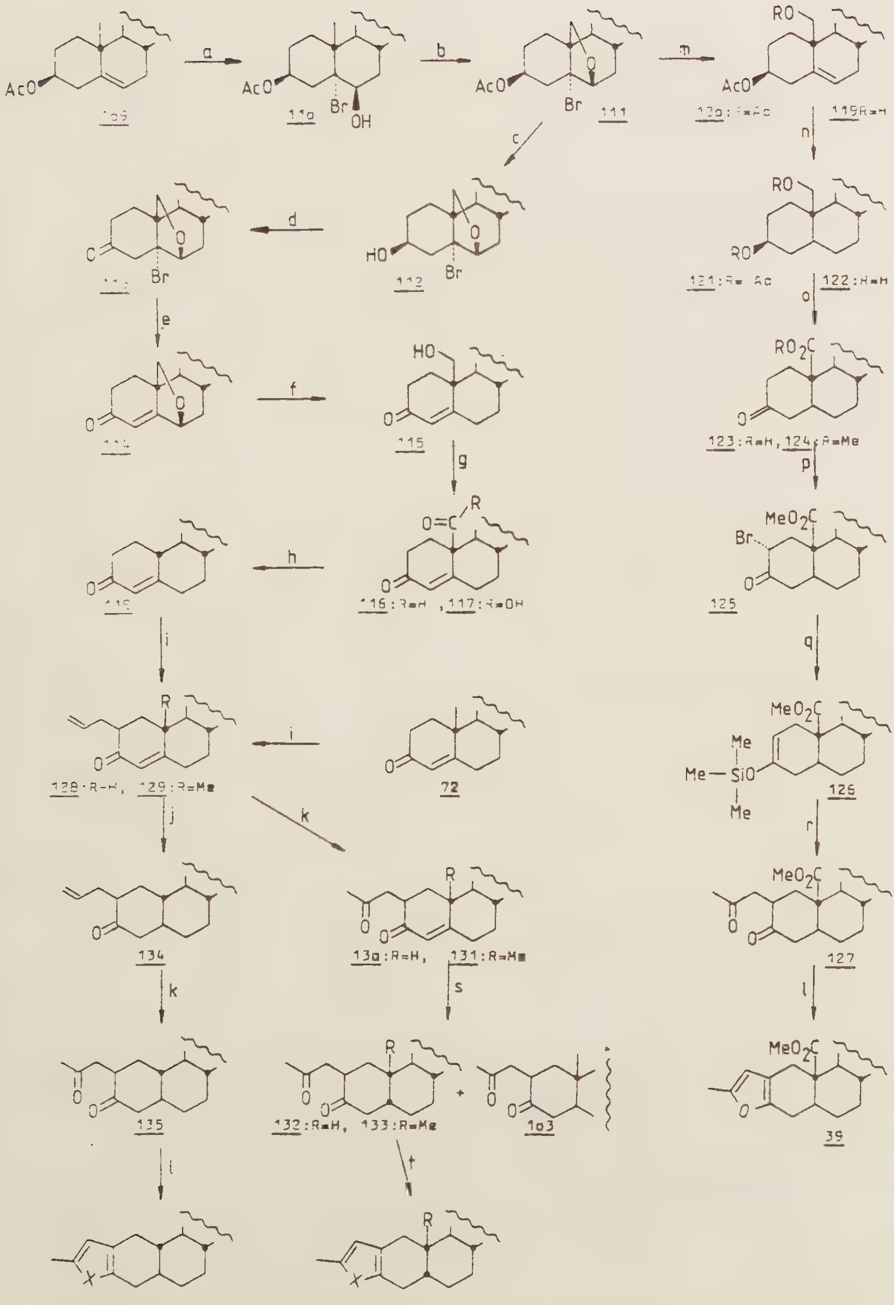
Es war geplant, die Synthese der C-19-funktionalisierten Derivate 39, 42, 43, 44 und 45 ausgehend von den entsprechenden, in der Literatur beschriebenen 3-Oxo-Verbindungen 139 (siehe Schema in Kap. 2.2.9.) [54] und 125 [51] durchzuführen. 19-Norcholestenon 118 [60] wurde folgendermaßen nach bekannten Methoden hergestellt. [56]

An das O-geschützte Cholesterin 109 wurde "hypobromige Säure" addiert und die 19-Methylgruppe anschließend nach der Hypoioditmethode [57] zum zyklischen Ether 111 in 73% Ausbeute oxidiert. Die Schutzgruppe wurde entfernt und die Alkoholfunktion mit dem Jones-Reagenz zum Keton 113 umgesetzt. Das 6-Bromketon erwies sich als so instabil, daß es nicht sauber isoliert werden konnte. Das noch feuchte Produkt wurde also sofort mit Triethylamin bei Raumtemperatur dehydrobromiert. 114 konnte nicht kristallisiert werden, seine spektroskopischen Eigenschaften lassen sich aber mit der Struktur vereinbaren.

Im Massenspektrum dominiert neben dem M^+-Ion das Fragment der B-Ringspaltung.(Bild 7)

Bild 7: Hauptfragmentierung von 114 im Massenspektrometer

Im PMR-Spektrum absorbiert die 18-Methylgruppe bei relativ tiefem Feld (0.77 ppm). Die beiden diastereotopen 19-Methylenprotonen unterscheiden sich stark, da das pro-R Wasserstoffatom durch die Anisotropie der Δ^4-Doppelbindung zusätzlich


a
b
m
AcO
Br
OH
111
c
n
RO
d
HO
121 : R = Ac
122 : R = H
e
o
f
115
g
RO2C
0
123 : R = H, 124 : R = Me
p
O=C
R
h
MeO2C
Br
116 : R = H, 117 : R = OH
125
i
q
72
Me
Me — SiO
126
128 : R = H, 129 : R = Me
j
k
r
134
130 : R = H, 131 : R = Me
127
s
l
135
132 : R = H, 133 : R = Me
103
39
t
43 : X = O, 44 : X = S
40 : X = O, R = Me; 41 : X = S, R = Me; 42 : X = O, R = H

a) $CH_3CONNPr$, $HClO_4$, Dioxan b) $Pb(OAc)_4$, I_2, $CaCO_3$, hv, c-Hexan
c) NaOH, MeOH, Rt d) Jones-Reagenz e) NEt_3, Rt f) Zn, i-PrOH, AcOH, H_2O 2. $(COOH)_2$ g) PDC, DMF (Aldehyd) bzw. Jones-Reagenz (Carbonsäure) h) KOH, MeOH (Aldehyd) bzw. HCl(konz.), t.-BuOH (Carbonsäure) i) 1. LDA, THF, -78°C 2. $CH_2=CHCH_2Br$, -78 bis -10°C, 2h j) Li, $EtNH_2$, t.-BuOH, -78°C, 3o min k) $PdCl_2$, CuCl, H_2O, O_2, DMF l) pTsOH, C_6H_6 (Furan) oder 1. pTsOH, C_6H_6 2. H_2S, HCl, EtOH (Thiophen) m) 1. Zn, AcOH 2. Ac_2O, Py
n) 1. Pd-C, H_2, EtOH 2. KOH, MeOH o) 1. RuO_2, $NaIO_4$, Aceton-Wasser 2. CH_2N_2 p) Br_2, AcOH q) Zn, TMEDA, Me_3SiCl, Et_2O
r) 1. $CH_2=CH(CH_3)NO_2$, $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -78°C 2. H_2O, 42°C s) $Pd(OH)_2$ Py, H_2 t) pTsOH, C_6H_6 bzw. H_2S, HCl, EtOH

abgespalten wird (3.3o ppm).

Das IR-Spektrum weist die Carbonylschwingung bei 1675 cm^{-1} auf, sowie eine für 6β,19-Oxidosteroide typische scharfe Bande bei 88o cm^{-1}.[58]

Die Öffnung der Etherbrücke gelingt am besten mit Zink in iso-Propanol unter Zusatz von wenig Essigsäure, Isomerisierung durch Oxalsäure ergibt die Rückbildung der α,β-ungesättigten Ketofunktion. Mit dem Jones-Reagenz wird die primäre Alkoholfunktion in 115 zur Carbonsäure 117, die im sauren Milieu decarboxyliert wird, oxidiert. Mit Pyridiniumdichromat in DMF[59] blieb die Oxidation auf der Aldehydstufe stehen, wie aus dem IR-Spektrum (Banden bei 1715, 1675 und 1615 cm^{-1}), dem PMR-Spektrum (Singulett bei 9.83 ppm) und dem Massenspektrum (m/e 398 und 369) hervorgeht.

Unter basischen Bedingungen wurde 116 in das 19-Norcholesten-on 118 übergeführt.

Reduktion mit Lithium in Ethylamin unter den modifizierten Birch-Bedingungen von Surcstahler[61] ergab in 83% Ausbeute das 19-Nor-5α-cholestan-3-on (136). (Schema 2.2. 9.)

Die Synthese des Cholestanonderivates 124 wurde nach der Vorschrift von Beßling[51] durchgeführt.

Die Bromierung des Ketons 124 erfolgte eindeutig in der

2α-Position zu 125.[51)] Im Gegensatz dazu ergab diese Reaktion am 19-Nor-5α-cholestan-3-on (136) ein Gemisch,[53)] dessen Komponenten nicht sauber isoliert werden konnten. Der Plan, die 19-Norverbindungen 43 und 44 über 136 zu synthetisieren, mußte daher fallengelassen werden. Dagegen war es zur Darstellung des 19-Methoxycarbonylderivates 39 möglich, nach der Methode von Rubottom[55)] regiospezifisch das Δ^2-Enolat durch Reduktion des α-Bromketons 125 mit Zink/TMEDA zu erzeugen und als Trimethylsilylether 126 abzufangen.
Nichthydrolytische Aufarbeitung und sofortige Weiterreaktion vermied die Hydrolyse des sehr empfindlichen Silylenolathers. Im PMR-Spektrum absorbiert das olefinische Proton bei 4.72 ppm als Multiplett mit einer Halbwertbreite von 1o Hz. Die Trimethylsilylprotonen ergeben ein scharfes Singulett bei o.15 ppm.
Reaktion mit 2-Nitropropen als Michaelacceptor unter Katalyse von Zinntetrachlorid und direkt anschließender Hydrolyse[62)] lieferte das 1,4-Diketon 127, aus dem das Furan 39 nach der üblichen Methode zugänglich war.

Durch die Möglichkeit mit starken Basen unter kinetisch kontrollierten Bedingungen aus dem Cholest-4-en-3-on das $\Delta^{2,4}$Dienolat zu erzeugen,[63,64)] fand sich ein bequemer Zugang zu regiochemisch einheitlich alkylierten Cholestan-3-onderivaten.

72 bzw. 118 wurden mit LDA bei -78°C deprotoniert und mit Allylbromid unter Erwärmung auf -10°C alkyliert. Dialkylierte Produkte traten dabei nicht in Erscheinung.
Die Oxidation der endständigen Doppelbindung in 128 bzw. 129 nach Tsuji[34)] ergab die 1,4-Dicarbonylverbindung 13o bzw. 131. Im PMR-Spektrum von 131 ließen sich zwei Singuletts bei 1.24 und 1.16 ppm für die 19-Methylgruppe erkennen, was auf das Vorliegen einer Epimerenmischung hinweist. Ihre chromatische Trennung gelang aber nicht.
Bei der anschließenden Hydrierung über Palladium in Pyridin von 131 war dann auch zu beobachten, daß das schneller reagierende Epimere bevorzugt das 5α-Produkt 1o3, das langsamer reagierende das 5ß-Epimere 133 bildete.[65)]

Die Produkte waren auf einer Mitteldrucksäule chromatographisch zu trennen (Produktverhältnis 1o3 : 133 = 3 : 7), wobei zuerst 133, anschließend 1o3 eluierte. Die 19-Methylgruppe absorbiert im 5α-Isomeren 1o3 im PMR-Spektrum bei tieferem Feld (1.1o ppm), als die der 5β-Verbindung 133 (o.97 ppm). Die Isomerenzuordnung kann nach dem Ringschluß zu dem 5α-Furanderivat 3 [5] bzw. 5β-Derivat 4o oder zu den entsprechenden Thiophenderivaten 32 (5α) bzw. 41 (5β) leicht getroffen werden. [66] Im PMR-Spektrum von 3 findet man das 19-Methylsignal bei o.75 ppm, beim 5α-Thiophen 32 bei o.76 ppm, bei den 5β-Verbindungen 4o und 41 dagegen bei 1.o4 bzw. 1.o5 ppm. Auch ein Vergleich der ^{13}CMR-Spektren der Furane 3 und 4o erhärtet den Strukturvorschlag.

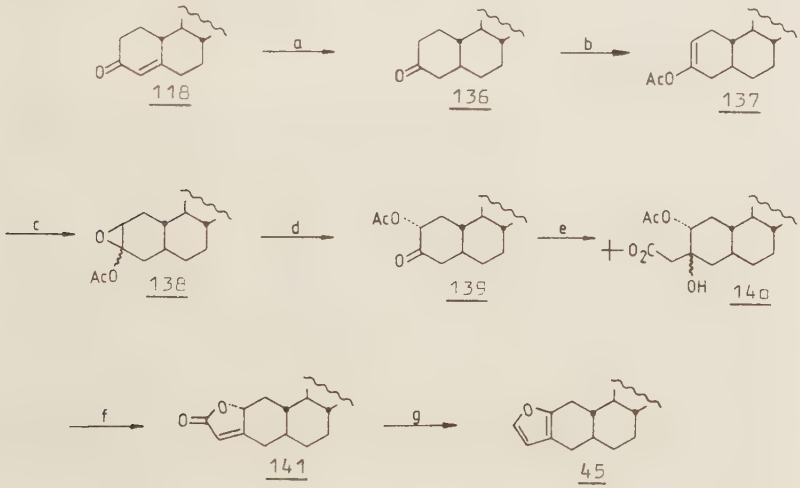
Die Hydrierung des 19-Norderivates 13o ergab praktisch quantitativ das 5β-Isomere 132. Auch hier wurde die Stereochemie nach dem Ringschluß zum Furan 42 aus dem ^{13}CMR-Spektrum (siehe Kap. 3.3.) zugeordnet.

Durch Reduktion des 2-Allyl-19-norcholest-4-en-3-on (126) mit Lithium in Ethylamin bei -78°C unter Zusatz von tert.-Butanol als Protonenquelle, [61] gelangt man zu dem 19-Nor-5α-Produkt 134. Auch in diesem Falle war keine direkte spektroskopische Aussage über die Stereochemie an C-2 und C-5 zu erhalten; aber die weitere Synthesefolge bestätigte die 5α-Struktur.
Tsuji-Oxidation [34] und säurekatalysierter Ringschluß ergab das Furanderivat 43. 43 läßt sich mit H_2S-HCl in Ethanol in das Thiophenosteroid 44 umwandeln. Nachdem diese Reaktion durchgeführt war, wurde diese Methode in der Literatur veröffentlicht. [67] Die Struktur von 43 wurde durch das ^{13}CMR-Spektrum (Kap. 3.3.), die von 44 durch das 25o MHz-PMR-Spektrum bestimmt. Das 4α-Proton von 44 verursacht ein verbreitertes Doppeldublett bei 2.84 ppm ($J_{4,4}$=-16.8 Hz, $J_{4\alpha,3\alpha}$=4.7 Hz), das 1β-Proton ein ähnliches Signal bei 2.72 ppm ($J_{1,1}$=-16.4Hz, $J_{1\beta,1\alpha}$=4.2Hz). Bei einem Vergleich mit den 36o MHz-PMR-Spektren der entsprechenden Furanosteroide [68] kann man davon

ausgehen, daß die entsprechende Kopplung $J_{4\beta,5\beta}$ des A-B-cis-verknüpften Thiophenderivates größer als 6 Hz sein sollte, was die 5α-Konfiguration des 19-Norcholestenothiophens 44 beweist.

2.2.3. 19-Nor-5α-cholest-2-eno[2,3-b]furan

Bei der Synthese von 45 wurde die Sauerstoffunktion an C-2 nach der Methode von Johnson [70] aufgebaut. Das 19-Norcholestan-3-on 136 überführte ich in ein Gemisch [53] der Δ^2- und Δ^3-Enolacetate.



a) Li, $EtNH_2$, t.-BuOH, -78°C b) Ac_2O, $HClO_4$ c) mCPBA, -5°C
d) 200°C, 15 min e) $LiCH_2COOt.-Bu$, THF, -78°C bis -10°C, 1h
f) 1. KOH, MeOH 2. NaOAc, Ac_2O g) 1. iBu_2AlH, -25°C 2. H_2SO_4, 0°C

Das Δ^2-Isomere 137 konnte säulenchromatographisch in 54% Ausbeute abgetrennt werden. 137 wurde zu einem Gemisch der

epimeren Epoxide 138 oxidiert. Auch hier erhält man im Gegensatz zur 19-Methylreihe [70] ein Epimerengemisch. Die Umlagerung zum 2α-Acetoxyketon 139 trat beim kurzzeitigen Erhitzen auf 200°C ein. Die Breite des Signals des 2β-Protons bei 4.98 ppm ($W_{1/2}$=22 Hz) ist ein Beleg für die hier angegebene Stereochemie. Eine direkte intramolekulare Aldolkondensation von 139 (siehe Bild 8) mit Lithiumbistrimethylsilylamid gelingt in Übereinstimmung mit Literaturangaben [72] leider nicht.

Bild 8: Versuch des Ringschlusses des α-Acetoxyketons 139

139

LTS: Lithiumbistrimethylsilylamid, $(SiMe_3)_2NLi$

Das Lithiumsalz des Essigsäuretertiärbutylesters [71] addierte sich unter milden Bedingungen an die Ketogruppe. Das Isomerengemisch wurde ohne Trennung basisch verseift und laktonisiert. Säulenchromatographisch isolierte ich in 13% Ausbeute das 2α-Isomere des Butyrolactons 141.

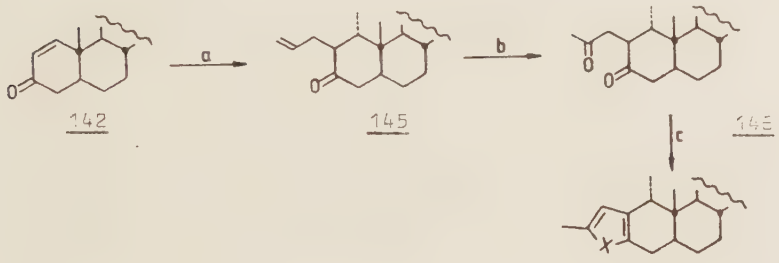
Die Breite des Signals des 2β-Protons bei 4.48 ppm ($W_{1/2}$ 16Hz im PMR-Spektrum macht seine axiale Position wahrscheinlich. Das Signal des olefinischen Protons bei 5.47 ppm ist durch Fernkopplungen verbreitert. Das Butyrolactonsystem verursacht im IR-Spektrum Banden bei 1750 und 1650 cm^{-1}.

Reduktion des Butyrolactons 141 nach Mineto [73] mit Diisobutylaluminiumhydrid bei -25°C führte in 81% Ausbeute zum gewünschten Furan 45.

2.2.10. 1α-Methyl[3,2-b]verknüpfte Heterocyclen

Für die Synthese von 46 und 47 sollte die elegante Möglichkeit, das kinetisch kontrollierte Enolat 143 (Bild 9) durch Addition von Dimethylcuprat an das Cholest-1-en-3-on(142) zu

erzeugen, ausgenutzt werden.[74,75] Über die Cuprataddition an 142 weiß man,[60] daß sie aus stereoelektronischen Gründen von der α-Seite erfolgt.



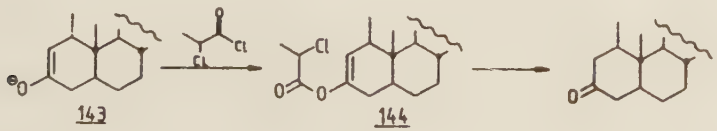
142 145 145

46 X=O
47 X=S

a) 1. Me_2CuLi, Me_2S, Et_2O, -25°C 2. CH_2=$CHCH_2Br$, HMPT, THF
b) $PdCl_2$, CuCl, H_2O, O_2, DMF
c) pTsOH, C_6H_6 bzw. pTsOH, C_6H_6 dann H_2S, HCl, EtOH (Thiophen)

Tommi[76] beschrieb eine direkte C-Alkylierung solcher Enolate, die er zu einer Synthese von Furanoterpenen ausbaute.[77] Ein Versuch, das Enolat 143 mit α-Chlorpropionsäurechlorid abzufangen, resultierte im O-acylierten Produkt 144,[78] dessen Hydrolyse das bekannte 1α-Methyl-5α-cholestan-3-on lieferte.[81]

9.



143 144

Durch die 1α-Methylsubstitution wird das Signal der 19-Methylgruppe im PMR-Spektrum um 0.08 ppm nach tiefem Feld zu 1.10 ppm verschoben. (Cholestanon: 1.02 ppm) Daraus ergibt sich nach Zürcher[66] ein Inkrement von 0.08 ppm für den Ein-

fluß einer 1α-Methylgruppe auf die chemische Verschiebung der 19-Methylgruppe.

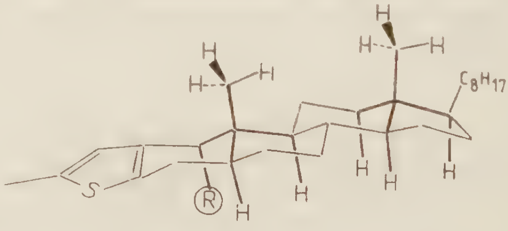
Erfolgreich verlief das Experiment, Dimethylcuprat in einer Dimethylsulfid-Ethermischung[79] an 142 zu addieren und das resultierende Enolat 143 nach Wechsel zu dem polareren Lösungsmittelsystem THF-HMPT (4:1) mit Allylbromid zu alkylieren. Nach Tsuji-Oxidation und Ringschluß wie schon oben beschrieben isolierte man das Furan 46.

Mit H_2S-HCl wurde 46 zum Thiophen 47 umgesetzt. Obwohl selbst bei 25o MHz das Signal der 1α-Methylgruppe nicht eindeutig zuzuordnen ist und auch die Protonen des A-Ringes keine Signale mit Aufspaltungsmustern "erster Ordnung" ergeben, läßt sich aus dem PMR-Spektrum eine Strukturzuordnung treffen:

1.) Vergleicht man die chemische Verschiebung des 19-Methylsignals von 47 mit der von 32, so bewirkt die 1α-Methylgruppe eine Tieffeldverschiebung um o.o52 ppm, das Inkrement der 1α-Methylgruppe (siehe oben) beträgt o.o8 ppm. Für eine 1β-Methylgruppe erwartet man dagegen ein Inkrement, das kleiner als o.o24 ppm ist.[65b]

2.) Fernkopplungen über vier σ-Bindungen sind praktisch im PMR-Spektrum nur zu beobachten, wenn diese in einer sogenannten W-Anordnung vorliegen.[9o]

Bild 1o: Fernkopplung ^4J der angularen Methylgruppen mit den nächst benachbarten axialen Wasserstoffatomen in den Thiophenosteroiden 32 (R=H) und 47 (R=Me)



R = H : 32
R = CH_3 : 47

Bei ausreichend hoher Feldstärke lassen sich die Fernkopplungen ^4J der angulären Methylgruppen mit den nächsten benachbarten axialen Wasserstoffatomen messen.[94] Bei 25o MHz äußert sich die Aufspaltung durch Fernkopplung der Protonen der 18- bzw. 19-Methylgruppen in einer Linienverbreiterung und damit

einer Verkleinerung der Signalamplitude. In Bezug zur 19-Methylgruppe befinden sich im Thiophen 32 drei axiale Protonen in W-Anordnung, in Bezug auf die 18-Methylgruppe ebenfalls (siehe Bild 1o). Weil das 17α-Proton am Fünfring nicht in idealer axialer Position vorliegt, ist die Signalamplitude der 18-Methylgruppe in 32 größer als die der 19-Methylprotonen. Beim 1α-Methylderivat 47 fällt eine der W-Kopplungen fort, was in einer Vergrößerung der Amplitude des 19-Methylsignals im Vergleich zum Signal der 18-Methylgruppe resultieren sollte. Das ist im gemessenen Spektrum tatsächlich der Fall. Ein ähnlicher Vergleich wurde schon von Williams[91] zwischen dem 1α-deuterierten und dem unsubstituierten 5α-Androstan-2-on angestellt.

2.3. Thiopheno- und Furanosteroide mit zusätzlicher Ketofunktion

Im Gegensatz zu den Furanderivaten, bei denen mit allen gebräuchlichen Oxidationsmitteln der heterocyclische Teil des Moleküls angegriffen wird,[1b,82] ließ sich mit Cerammoniumnitrat in Propionsäure[83] unter Zusatz von Trifluoressigsäure das Thiophen 31 selektiv in der 4-Position zum Keton 48 oxidieren.[84]

31 48

a) Ce(NH$_4$)$_3$(NO$_3$)$_6$, H$_3$CH$_2$COOH, F$_3$COOH, H$_2$O
15 min Rückfluß

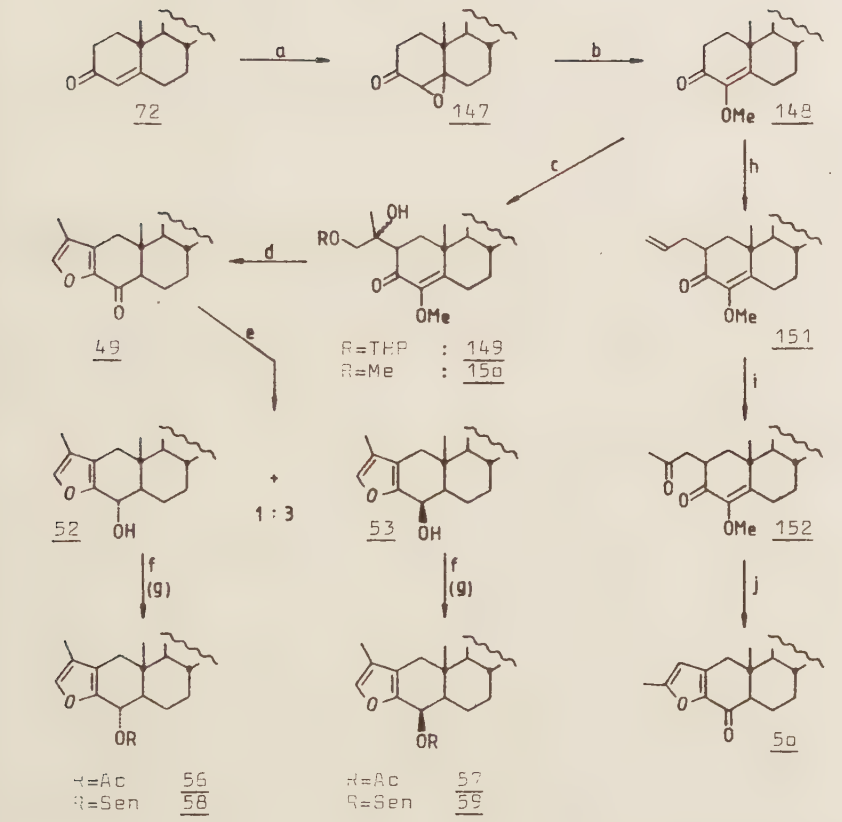
Das Ergebnis der Reaktion variierte stark bei Änderung der Reaktionsbedingungen. In Essigsäure betrug die Ausbeute z.B. nur 15%. Im PMR-Spektrum von 48 erscheinen die Signale der Protonen an C-1 als AB-Systems bei 2.95 und 2.55 ppm (Kopp-

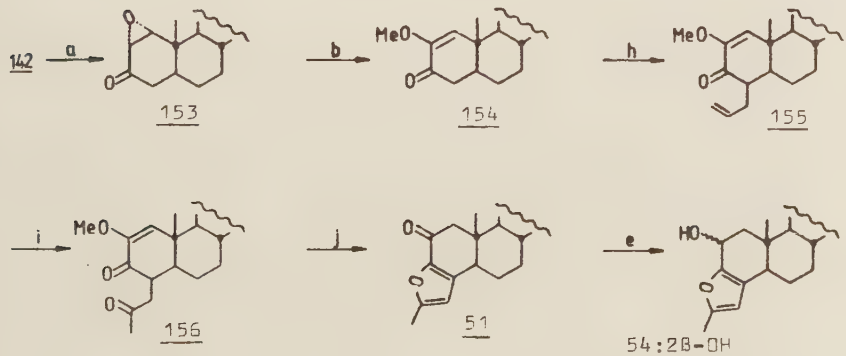
lungskonstante: 16 Hz). Die chemische Verschiebung der 19-Methylgruppe, 0.85 ppm, spricht für die trans-Verknüpfung der Ringe A und B.[66] Die Protonen am heterocyclischen Ring absorbieren im Vergleich zu 31 bei tieferem Feld (δ_2=7.46 ppm δ_3=6.85 ppm, $J_{2',3'}$=4.5 Hz).
Einen weiteren Beweis für die Regiochemie erbrachte die Reduktion der Ketofunktion: mit LiAl(OtBu)$_3$H erhielt ich eine 3:1 Mischung der 4β- und 4α-Hydroxythiophenderivate, die sich chromatographisch nicht trennen ließen.
Im PMR-Spektrum ergibt das 1β-Proton des 4β-Hydroxyisomeren ein scharfes Dublett bei 2,80 ppm, das des 4α-Isomeren ein durch die Homoallylkopplung[85] mit dem 4β-Proton verbreitertes Dublett bei 2.70 ppm (J=16.0 Hz).

Die Synthese des schon bekannten Thiophenoketons 27 [35] wurde im Kapitel 2.2.5. beschrieben.

Im Jahre 1980 erschien von Hagiwara et al[86] in der Literatur eine Furanoeremophilansynthese, die eine regiospezifische Aldolkondensation eines Zinkenolates mit dem Tetrahydropyranylether des Hydroxyaceton benutzte.
Anwendung dieser Methode ermöglichte die Synthese von α-funktionalisierten Furanosteroiden, deren Substitutionsmuster dem der eingangs in Bild 1 vorgestellten Naturstoffe genau entspricht.

Zur Herstellung des bekannten 4-Methoxycholestenons 148 [88] wurde Cholestenon zum β-Epoxid 147 [87] umgesetzt und dieses mit methanolischer NaOH geöffnet.
In Verbindung 148 läßt sich unter kinetisch kontrollierten Bedingungen mit LDA an C-2 ein Proton abstrahieren. Nach Austausch des Lithiumgegenions mit Zinkchlorid unterlag das Enolat mit Acetoltetrahydropyranylether oder Methoxyaceton einer Aldolkondensation, die zu einer Diastereomerenmischung von 149 bzw. 150 führte. Ohne Auftrennung wurde der THP-Ether 149 mit p-Toluolsulfonsäure bzw. der Methylether 150 mit Natriumiodid-Trimethylsilylchlorid[89] zum Furanoketon 40 umgesetzt.


72
a
147
b
148
OMe
c
h
OH
RO
d
49
e
151
R=THP : 149
R=Me : 150
i
52 OH
1 : 3
53 OH
152
f
(g)
j
OR
56
58
57
59
5a


142
a
153
b
MeO
154
h
155
i
156
j
51
e
HO
54 : 2β-OH
55 : 2α-OH

a) H_2O_2, NaOH, MeOH b) NaOH, MeOH, , 12h c) 1. LDA, THF, -60°C 2. $ZnCl_2$ 3. Methoxyacetol bzw. Acetoltetrahydropyranylether -60 bis -20°C, 4h d) pTsOH, THF-H_2O 4:1 (R = THP) bzw. Me_3SiCl, NaI, CH_3CN oder HBr (48%), AcOH e) LAH, Et_2O f) Ac_2O, Py, 4-Pyrrolidinopyridin, 0°C, 15 min g) Seneciosäureanhydrid, CH_2Cl_2, 4-Pyrrolidinopyridin,8h h) 1. LDA, THF, -60°C 2. CH_2=$CHCH_2Br$, HMPT i) $PdCl_2$, CuCl, H_2O, O_2, DMF j) pTsOH, THF-H_2O 4:1

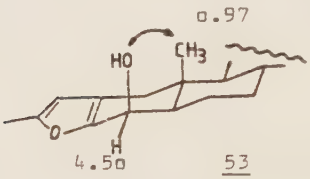
Man konnte das Enolat von 148 auch mit Allylbromid abfangen. Die endständige Doppelbindung in 151 ließ sich unter Bildung des 1,4-Diketons 152 oxidieren. Der säurekatalysierte Ringschluß ergab das 5'-Methylfuranoketonderivat 5o.
Die aus thermodynamischen Gründen angenommene trans-Verknüpfung der Ringe A und B konnte durch die PMR-Spektren, sowie die nachfolgende Reduktion zu den epimeren Alkoholen (Kapitel 2.4.) belegt werden.
Die 19-Methylgruppe lieferte in allen drei Fällen 49, 5o und 48 ein Signal im Bereich von o.85 bis o.87 ppm, was mit dem von Julia [92] beschriebenen Spektrum von 3-Methoxy-5α-cholest-2-en-4-on in Einklang steht. Charakteristisch für Ketone, die mit einer Doppelbindung konjugiert sind, ist die Carbonylschwingung bei 1675 bis 168o cm^{-1} im IR-Spektrum.
Im UV liegen die Maxima bei 267 nm (ε= 118oo) mit Schultern bei 272 und 276 nm im Furan 49 bzw. bei 268 nm (ε= 1o1oc) mit einer Schulter bei 276 nm im Thiophen 48. Bei den Furanoeremophilanonen berichtet die Literatur [1] von UV-Maxima bei 28o nm, allerdings in polareren Lösemitteln.

Versuche scheiterten, eine gezielte Aldolkondensation des Ketons 154 analog zu der von 148 mit den Ethern des Hydroxyacetons zu erreichen. Mit Allylbromid unter Zusatz von HMPT ließ sich das Lithiumenolat aus 154 zu einem Gemisch von 6o% des gewünschten Produktes 155 und 4o% der entsprechenden dialkylierten Verbindung umsetzen.
155 konnte säulenchromatographisch leicht abgetrennt werden und wurde wie oben beschrieben ins Furanoketon 51 überführt. Das Massenspektrum ähnelt denen der 4-Oxoverbindungen.

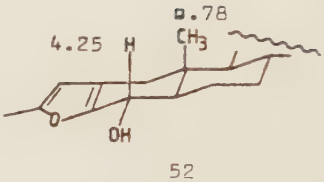
2.4. Furanosteroide mit zusätzlicher Alkohol- oder Esterfunktion

Die Reduktion der Furanoketone 49 und 51 mit Lithiumalanat führte zu Epimerengemischen der entsprechenden Alkohole. (vergleiche mit dem Schema im Kap. 2.3.)
Die ß-Hydroxyverbindungen entstanden dabei jeweils im Überschuß (52:53 = ~1:3; 54:55 = ~1:4), was man aus stereoelektronischen Gründen [80,93] auch erwartet. Julia[92] erhielt z.B. bei der Reduktion des mit 49 vergleichbaren 3-Methoxy-5α-cholest-2-en-4-ons das 4ß-Hydroxyepimere 157 (PMR: $\delta_{18\text{-Me}}$=0.658 ppm, $\delta_{19\text{-Me}}$=0.975 ppm) als Hauptprodukt.
Bei der chromatographischen Trennung der Alkohole spaltete sich, besonders bei den quasiaxialen Produkten, ausgesprochen leicht Wasser ab, so daß das Produktverhältnis nach der Isolierung nicht dem ursprünglichen entspricht. Die Produkte sind außerdem recht licht- und luftempfindlich. Bei Versuchen, Schmelzpunkte zu messen, trat bei niedrigen Temperaturen Zersetzung ein.
Neben chemischen Argumenten kann man hauptsächlich die PMR-Spektroskopie zur Isomerenzuordnung heranziehen. Im Spektrum des 4ß-Hydroxy[3,2-b]furans 53, dem unpolareren Produkt[102], erscheint das Signal des 4α-Protons als schwach verbreitertes Dublett bei 4.50 ppm ($J_{4\alpha,5\alpha}$=4 Hz), was einer gauche-Anordnung der koppelnden Protonen entspricht. Beim polareren 4α-Hydroxyepimeren 52 liegt das 4ß-Signal als verbreitertes Dublett ($J_{4\beta,5\beta}$=8 Hz) bei höherem Feld.(δ=4.25ppm). Noch wichtiger für die Zuordnung ist die Entschirmung der 19-Methylgruppe durch die quasiaxiale 4ß-Hydroxyfunktion in 53, wodurch das Signal bei 0.97 ppm auftritt. Die quasiäquartoriale 4α-OH-Gruppe in 52 beeinflußt die chemische Verschiebung der 19-Methylgruppe (δ_{CH_3}=0.78 ppm) in Bezug auf das nicht weiter substituierte Furan 2 (δ =0.74 ppm) kaum. Auch hier erscheint ein Vergleich der PMR-Spektren mit dem des 3-Methoxy-5α-cholest-2-en-4ß-ol von Julia [92] zur Isomerenzuordnung sinnvoll.

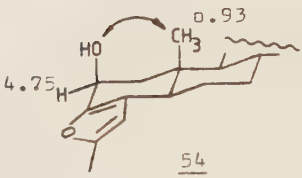
Bild 11: PMR-Zuordnung der isomeren Furanosteroide mit zusätzlicher Alkoholfunktion



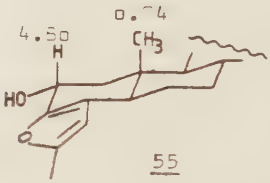
53



52

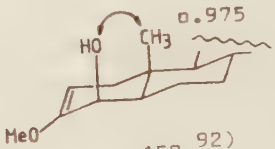


54



55

Eine ähnliche Betrachtung für die 2-Hydroxy[3,4-b]furane 54 und 55 führt zur Zuordnung im Bild 11.



157 92)

Die Alkohole 52 und 53 lassen sich mit Acetanhydrid bei 0°C innerhalb weniger Minuten unter Katalyse von 4-Pyrrolidinopyridin[95] zu 56 bzw. 57 acetylieren.
Mit Seneciosäureanhydrid brauchte die Reaktion[96] längere Zeit, ergab aber die entsprechenden Ester 58 bzw. 59 in guten Ausbeuten.
Während im Massenspektrum der Alkohole 52 und 53 die RDA-Spaltung dominiert, verlieren die Ester 56, 57, 58 und 59 zuerst hauptsächlich die korrespondierende Säure (M^+-HO_2CR). Die [3,4-b]verknüpften Furanoalkohole 54 und 55 spalten im Massenspektrometer leicht Wasser ab. Eine RDA-Fragmentierung fehlt selbstverständlich.

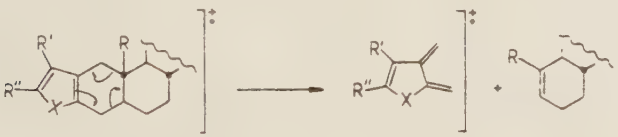
3. Spektroskopische Eigenschaften der steroidalen Heterocyclen

Bei der Strukturuntersuchung der Furan-,[1b] Thiophen- und Selenophenderivate hat die IR-Spektroskopie ihre frühere Bedeutung verloren. Es treten recht schwache Banden, verursacht durch den heterocyclischen Ring bei 1500 bis 1600 cm^{-1} auf. Wichtiger zur Aufklärung der Struktur ist heute die Massenspektroskopie und im höchsten Maße die NMR-Spektroskopie.
Die elektronenspektroskopischen Eigenschaften werden in Kap. 4. gesondert diskutiert.

3.1. Massenspektroskopie

Wie bereits oben gelegentlich erwähnt, dominiert in den Massenspektren der in 2,3-Position an das Cholestangerüst kondensierten Heterocyclen eindeutig die Retro-Diels-Alder-Spaltung (Bild 12), wobei das RDA-Fragment häufig neben dem Molekularion das einzige Signal ergibt.[25]

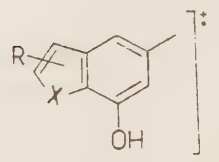
Bild 12: Fragmentierung nach dem RDA-Mechanismus



Interessanterweise scheint das RDA-Fragment der [2,3-c]verknüpften Thiophenderivate nicht so gut stabilisiert zu werden und es tauchen in den Spektren Peaks auf, die von den üblichen Spaltungen im Steroidgerüst herrühren.
Die Selenophenderivate sind an ihrem typischen Isotopenmuster im MS zu erkennen.[99]
Die 4-Oxoderivate 49, 50 und 48 zerfallen im Massenspektrometer nur in untergeordnetem Maße nach dem RDA-Mechanismus.

Dafür dominiert das aromatische Ion 158 (m/e 163 bzw. 165), (Bild 13) sowie m/e 175 bzw. 177, welche durch Spaltung des B-Ringes entstehen.

Bild 13:



158

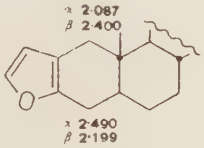
Die 4-Hydroxyfurane ergeben, wie schon im Kap. 2.4. erwähnt, im Gegensatz zu ihren entsprechenden Estern, die normale RDA-Fragmentierung. Aus den Estern spaltet sich zuerst die korrespondierende Säure ab, dann tritt eine B-Ringspaltung auf.

3.2. PMR-Spektroskopie

In diesem Abschnitt sind die PMR-Spektren der steroidalen Heterocyclen zusammenfassend beschrieben.
Aus den vielen vermessenen Spektren weiß man, daß die α-Protonen der Heterocyclen bei tieferem Feld absorbieren als die β-Protonen. Ein Wechsel des Lösemittels von $CDCl_3$ nach CCl_4 verschiebt die Signale der Thiophenprotonen um etwa 0.3 ppm zu höherem Feld. Die Furanprotonen erleiden dagegen eine Tieffeldverschiebung um 0.04 bis 0.07 ppm.[100] Die Selenophenprotonen sind im Vergleich mit Thiophenen um etwa 0.05 ppm entschirmt. Die Kopplung $J_{\alpha,\beta}$ beträgt bei Furanen 1.5 bis 2 Hz, bei den Thiophenen 4.5 bis 5.5 Hz. Die Signale sind weiters durch Fernkopplungen mit den Protonen des benachbarten Ringes aufgespalten. Auch die Signale der direkt am Heterocyclus gebundenen Methylgruppen verbreitern sich durch Fernkopplung mit dem restlichen Proton am heterocyclischen Ring, sowie den A-Ringprotonen.[103] Bei hoher Feldstärke erweisen sich die Protonensignale des B-Ringes als sehr gut brauchbar für die Strukturzuordnung.

In den 360 MHz-Spektren vieler Furanosteroide [66] wurden die Signale der Protonen, die an den mit dem Furanring direkt verknüpften Kohlenstoffatomen sitzen durch Entkoppelungsexperimente zugeordnet und die Kopplungskonstanten ausgemessen. Demnach absorbiert das Proton, welches quasiäquatorial an dem dem Furansauerstoff benachbarten Kohlenstoffatom sitzt, bei tiefstem Feld. Ein Beispiel ist in Bild 14 angeführt.

Bild 14:



Die Homoallylkopplung [85] zwischen den quasiaxialen Protonen 1α,4β beträgt 3.0 Hz, zwischen den pseudoäquatorialen 1β,4α etwa 1 Hz.

Da im Thiophen der Schwefel das negative Ende des molekularen Dipols bildet, [104] sollen die Zuordnungen übertragen werden. Die Strukturzuordnung auf dieser Basis aus dem 250 MHz-Spektrum von 44 ist schon in Kap. 2.2.8. beschrieben. Die PMR-Spektren der Furanoalkohole wurden in Kap. 2.4. diskutiert.

Am wichtigsten für die Zuordnung der Stereochemie der AB-Ringverknüpfung ist die chemische Verschiebung der 19-Methyl-

Tabelle 3) PMR-Spektren, steroidale Heterocyclen mit zusätzlicher Ketofunktion

Substanz (X)		Verknüpfung	CH_3-19	CH_3-18	α'-H(CH_3)	β'-H(CH_3)
27	(S)	(6,5,4-2;3;4')	1.14	0.74	(2.67)	--
48	(S)	(3,2-b)	0.85	0.67	7.46	6.85
49	(O)	(3,2-b)	0.86	0.67	7.25	(1.95)
50	(O)	(3,2-b)	0.87	0.68	(2.31)	5.92
51	(O)	(3,4-b)	0.86	0.67	(2.34)	5.93

[illegible] [illegible]

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	α' [illegible]	β [illegible]
[illegible]						
[illegible]	α	(3,2-[illegible])	0.75	[illegible]	(2.[illegible])	[illegible]
[illegible]	α	(3,2-b)	----	[illegible]	[illegible]	[illegible]
40	β	([illegible],2-[illegible])	[illegible]	[illegible]	(2.2[illegible])	[illegible]
42	β	(3,2-b)	----	[illegible]	(2.2[illegible])	[illegible]
43	α	(3,2-b)	----	[illegible]	(2.2[illegible])	[illegible]
[illegible]	α	(2,3-b)	----	0.67	7.21	[illegible]
[illegible]	α	(3,[illegible]-b)	0.79	[illegible]	(2.[illegible])	[illegible]
[illegible]	α	([illegible],2-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	([illegible],2-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	([illegible],4-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	(3,4-b)	[illegible]	[illegible]	([illegible])	[illegible]
[illegible]	α	(3,[illegible]-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	(3,2-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	(3,2-[illegible])	[illegible]	0.70	[illegible]	[illegible]
[illegible]	α	([illegible],2-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]						
[illegible]	α	(2,3-b)	[illegible]	[illegible]	6.70	
[illegible]	α	(3,2-b)	0.78	0.66	[illegible]	(2.[illegible])
[illegible]	β	(2,3-b)	1.10	[illegible]	[illegible]	
[illegible]	β	([illegible],2-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible]	([illegible])
[illegible]	β	([illegible],4-b)	1.0[illegible]	0.64	[illegible]	
[illegible]	β	([illegible],4-b)	[illegible]	0.6[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	β	([illegible],4-b)	[illegible]	[illegible]	6.5[illegible]	([illegible])
[illegible]	α	([illegible],4-b)	[illegible]	[illegible]	[illegible].32)	[illegible]
[illegible]	—	(6,5,4-[illegible];3;4')	1.06	0.73	2.44	
[illegible]	—	([illegible],5,4-[illegible];3;4')	0.93	[illegible]	(2.0[illegible])	
[illegible]	α	(3,[illegible]-b)	[illegible]	0.69	[illegible].01	[illegible]
[illegible]	α	(3,2-b)	[illegible]	0.67	(2.3[illegible]	[illegible]
33	α	(3,2-b)	[illegible]	[illegible]	6.54	([illegible].03)
[illegible]	α	(3,2-b)	0.78	0.65	([illegible].29)	(1.94)
[illegible]	α	(2,3-b)	0.78	0.68	6.98	6.56
[illegible]	α	(2,3-b)	0.77	0.67	(2.32)	5.20
[illegible]	β	(3,2-b)	1.05	0.54	(2.35)	6.11
[illegible]	α	([illegible],2-b)	----	0.63	(2.36)	6.34
[illegible]	α	(3,2-b)	[illegible]	[illegible]	(2.40)	6.49
[illegible]	α	(3,[illegible]-b)	0.95	[illegible]	[illegible].45	[illegible]
[illegible]						
[illegible]	α	([illegible],2-b)	[illegible]	0.66	(2.[illegible])	[illegible].41
[illegible]	α	[illegible],3-b	[illegible]	[illegible]	([illegible])	[illegible]

gruppe. [66] In den hier beschriebenen 5ß-Cholestanderivaten ist die 19-Methylgruppe um etwa 0.3 ppm im Vergleich zu den 5α-Derivaten entschirmt. Alle entsprechenden 19-Methylsignale liegen oberhalb von 1.0 ppm.

Die PMR-Spektren lassen auch eine stereochemische Zuordnung der 19-Norverbindungen 42, 43 und 44 zu. Dabei kann die Lage des Signals der 18-Methylgruppe hinzugezogen werden. Die 18-Methylgruppe wird beim Übergang von 5α nach 5ß um 0.03 ppm stärker abgeschirmt, so daß ein direkter Vergleich eine sichere Entscheidung ermöglicht.

3.3. ^{13}CMR-Spektroskopie

Auch die ^{13}CMR-Spektren der 19-Norfuranosteroide 42 und 43 können zum Nachweis der Stereochemie ihrer AB-Ringverknüpfung herangezogen werden. Dazu wurde mit den entsprechenden 19-Methylverbindungen 3 und 40 verglichen.
Stothers und Blunt [97] stellten fest, daß die chemische Verschiebung von C-19 für Steroide mit AB-cis-Struktur um etwa 12 ppm größer, δ(C-9) dagegen um etwa 15 ppm kleiner ist, als für solche mit AB-trans-Anordnung.
In der Tabelle 5 sind zusätzlich die Daten für das 5α-Cholest-2-en [97] angeführt.
Die Signale von 3 wurden durch direkten Vergleich mit 5α-Cholest-2-en zugeordnet. Die Übereinstimmung ist sogar im A-Ring gut, so daß auch in den anderen Furanderivaten der Furanring bei der Zuordnung wie eine olefinische Doppelbindung behandelt wurde. Auf eine ähnliche Weise wurde von Takahashi et al [98] das ^{13}CMR-Spektrum des Ligularons analysiert. Die chemischen Verschiebungen der A- und B-Ringkohlenstoffatome wurden unter dieser Voraussetzung nach der Methode von Beierbeck [101] berechnet.
Man erzielt eine Übereinstimmung für Rechnung und Experiment,

Tabelle 5 ^{13}C -Spektren

C	95	a)	3	a)	43	a)	40	a)	46	a)
1	40.3	37.0	33.5t	37.0	27.6t	30.5	35.1t	37.0	26.5t	27.9
2	125.9$		116.4s		115.9		113.3		115.2	
3	128.0		147.2s		148.2		147.5		147.8	
4	33.4	30.6	29.2t	30.6	34.0	35.1	34.3	28.0	23.9t	28.0
5	41.3	42.9	42.7d	42.9	39.2d	39.2	40.3d	42.5	34.4d	32.0
6	28.9	31.3	27.8t	31.3	30.7d	35.8	25.9t	29.5	30.9t	31.3
7	31.9	31.3	31.8t	31.3	30.9t	31.3	26.0t	26.7	24.1t	26.7
8	35.7	39.7	35.7d	35.7	41.1	44.2	35.4d	39.7	41.3d	44.2
9	54.3	52.5	53.8d	52.5	49.0d	40.8	40.5d	43.7	38.3d	39.6
10	34.7	39.5	36.8	39.5	43.3d	40.6	33.1s	33.5	42.1d	42.9
11	21.0	22.2	21.3t	22.2	23.2t	23.7	21.3t	22.2	23.1t	23.
12	39.5		40.0t		40.1		40.0		40.0t	
13	42.1		42.5s		42.6s		42.7s		42.1s	
14	56.6		56.4d		55.6		55.4		55.7d	
15	24.3		24.3		24.1		24.2		24.2t	
16	28.3		28.3t		28.3		28.2		28.0t	
17	56.4		56.3d		56.4		56.[illegible]		[illegible].5d	
18	12.0		12.0q		12.0		12.[illegible]		12.1q	
19	11.7	12.0	11.[illegible]	12.0	----		23.[illegible]	21.[illegible]	----	
20	35.[illegible]		35.2d		35.8		35.9		35.9d	
21	18.		18.7q		18.7		18.5		18.7q	
22	36.4		36.2		36.2		36.2		36.2t	
23	24.1		23.9t		23.9		23.9t		23.9t	
24	39.7		39.5t		39.5		39.5		39.4t	
25	28.[illegible]		28.0d		28.0		28.0		28.0d	
26	22.6		22.5q		22.6		22.6		22.5q	
27	22.9		22.8q		22.8		22.[illegible]		22.8q	
5'			143.1s		142.[illegible]		143.6		147.[illegible]	
4'			105.3d		10[illegible].2		105.3		103.[illegible]	
[illegible]			13.[illegible]		13.[illegible]		13.6		13.[illegible]	

a) [illegible] berechnet nach [illegible] [21]

b) ≙ 5'- [illegible]

[illegible] Zuordnung austauschbar.

q: Quadruplett, t: Triplett, d: Dublett, s: Singulett;

Die [illegible] für das 5α-Cholest-2-en stammen von Blunt und Stothers [77]

die der für das Cholesten berechneten entspricht. Denkbare isomere Strukturen mit invertierter Konfiguration an C-10 können so für die 19-Norverbindungen ausgeschlossen werden. Außerdem wurden die SFORD-Spektren aufgenommen, um die Signalmultiplizitäten festzustellen.
Leicht ließen sich die Signale der Kohlenstoffatome 12 bis 27 und die des Furanringes zuordnen, da ihre chemischen Verschiebungen durch die Änderungen im AB-Ringsystem nicht beeinflußt werden.

4. Circulardichroismus

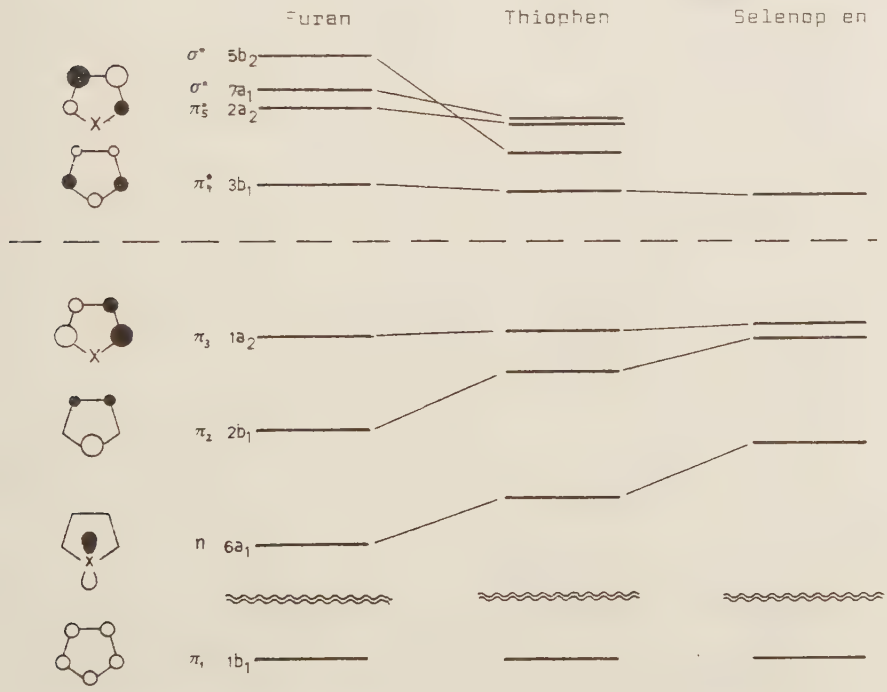
Bis auf eine Arbeit aus dem hiesigen Labor [5] über den Circulardichroismus von Furanosteroiden, sowie die Veröffentlichungen einiger CD-Daten von Thiophenderivaten [8,9,69] fehlen bisher Untersuchungen über die chiroptischen Eigenschaften der hier studierten fünfgliedrigen Heterocyclen. Von den Thiophenderivaten (siehe Bild 23) wurde bis jetzt kein Versuch bekannt,die Struktur mit den chiroptischen Eigenschaften zu korrelieren. Die Spektren aus den oben erwähnten Veröffentlichungen sollen mit in die weitere Diskussion einbezogen werden.
In diesem Abschnitt wird gezeigt, daß es trotz der Kompliziertheit des betrachteten Chromophors sinnvoll ist, auf empirischem Wege Regeln zur Korrelation der chiroptischen Eigenschaften mit der Molekülstruktur zu gewinnen und erfolgreich für die Analyse von Naturstoffen zu verwenden, wie das schon für viele andere Chromophore durchgeführt wurde.[116]

4.1. Theoretische Betrachtungen des Chromophors fünfgliedriger Heterocyclen; Elektronenspektren

Die hier bearbeiteten fünfgliedrigen Heterocyclen sind planar gebaut [119] und gehören der Symmetriepunktgruppe C_{2v} an. Dank ihrer sechs π-Elektronen werden sie zu den aromatischen Verbindungen gezählt.
Das π-MO-Schema läßt sich qualitativ einfach ableiten, indem man die Wechselwirkungen des s-cis-Butadienteils des Moleküls mit dem doppelt besetzten P_x-Orbital des Heteroatoms betrachtet.[120] Dies führt zu der in Bild 15 gezeichneten MO-Koeffizientenverteilung des π-Systems.[121]
In der Literatur liegt eine Vielzahl vergleichender MO-Berechnungen der fünfgliedrigen Heterocyclen Furan, Thiophen

und Selenophen vor. Bis vor kurzem galt dabei, daß die π-Orbitale der Valenzschale als energetisch gut separiert vom σ-Gerüst angenommen werden können.[122] Neue ab-initio-Rechnungen[123,124] für Thiophen und Furan zeigen allerdings, daß es keinesfalls möglich ist, bei den energieärmsten Elektronenübergängen die σ- bzw. σ^*-Orbitale zu vernachlässigen.

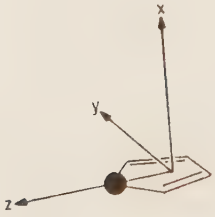
Bild 15: Vereinfachtes MO-Schema fünfgliedriger Heterocyclen[a)]



a) virtuelle Orbitale abgesenkt
b) virtuelle Orbitale aus Lit.[123]
besetzte Orbitale aus Lit.[124]

In der weiteren Diskussion wird auf die in Bild 16 angegebene Charakterentafel [125] und das nach den Empfehlungen der IUPAC aufgebaute Koordinatensystem Bezug genommen.

Bild 16: Charakteren-tafel für die Punktgruppe C_{2v}, Koordinatensystem



C_{2v}	I	C_{2z}	σ_{xz}	σ_{yz}	$\vec{u}$	$\vec{m}$
A_1	1	1	1	1	z	
A_2	1	1	-1	-1		z
B_1	1	-1	1	-1	x	y
B_2	1	-1	-1	1	y	x

Aus der Charakterentafel kann man auch die irreduziblen Darstellungen ablesen, nach welchen sich die elektrischen ($\vec{u}$) und magnetischen Übergangsmomente ($\vec{m}$) transformieren.

Experimentell läßt sich die energetische Reihenfolge der besetzten Molekülorbitale aus Photoelektronenspektren ermitteln, wenn man Koopmans' Theorem als gültig voraussetzt. [126]. Übereinstimmend mit den Rechnungen werden zwei π-MOs als die höchsten besetzten Orbitale gefunden. Wie im Schema 15 gezeigt, rücken die beiden π-MOs energetisch näher zusammen beim Übergang vom Furan zum Thiophen und zum Selenophen.
Das erwartet man auch schon bei einer qualitativen π-MO-Betrachtung. π_2 hat eine hohe Elektronendichte am Heteroatom, sollte also auch sensibel auf die Änderung dieser reagieren, während π_3 am Heteroatom eine Knotenfläche besitzt und kaum beeinflußt wird.
Im Tellurophen liegt das $1a_2$- schon unterhalb des $2b_1$-Orbitals. Auch die Koeffizientenverteilung verschiebt sich, wenn man vom Furan auf die höheren Homologen übergeht.

So ist laut Rechnung das $1b_1$-Orbital (π_1) im Furan weitgehend am Heteroatom lokalisiert, während es in den Homologen hauptsächlich am "Butadienteil" konzentriert ist. Das Inverse gilt für das $2b_1$-Orbital (π_2).[127] Das π_1-MO liegt energetisch allerdings sehr tief und dürfte bei Anregungen im nahen UV-Bereich nicht beteiligt sein.
Das LUMO ist laut ab-initio-Rechnung[123] im Thiophen und Furan das π_4^* mit b_1-Symmetrie. Die nächsten unbesetzten MOs liegen energetisch sehr eng beisammen und sind vom π^*-Typ ($2a_2$) oder vom σ^*-Typ ($7a_1$ und $5b_2$). Über Selenophen fehlen Rechnungen dieser Art.

Betrachtet man die denkbaren Elektronenübergänge (Tab. 6), so erkennt man, daß $\pi \longrightarrow \pi^*$- bzw. $\sigma \longrightarrow \sigma^*$-Anregungen A_1- oder B_2-Konfiguration und $\pi \longrightarrow \sigma^*$- bzw. $\sigma \longrightarrow \pi^*$-Übergänge A_2- oder B_1-Symmetrie besitzen.

Tab. 6 Symmetrie möglicher Elektronenübergänge

A_1	A_2	B_1	B_2
$\pi_2 \longrightarrow \pi_4^*$ $\pi_3 \longrightarrow \pi_5^*$ $n \longrightarrow \sigma^*$	$\pi_3 \longrightarrow \sigma^*(a_1)$ $\pi_2 \longrightarrow \sigma^*(b_2)$	$\pi_3 \longrightarrow \sigma^*(b_2)$ $\pi_2 \longrightarrow \sigma^*(a_1)$ $n \longrightarrow \pi_4^*$	$\pi_3 \longrightarrow \pi_4^*$ $\pi_2 \longrightarrow \pi_5^*$
μ_z	m_z	μ_x, m_y	μ_y, m_x

Rydberg-Übergänge sollen nicht berücksichtigt werden, da sie in flüssiger Phase kaum auftreten.[126]
Aus der Charaktertafel erfahren wir, daß es keinen Elektronenübergang gibt, der in erster Näherung gleichzeitig ein elektrisches und ein magnetisches Übergangsmoment in der selben Richtung aufweist, was die Voraussetzung[129] für das Auftreten eines Cottoneffektes darstellt (achirale erste Sphäre!). Da der achirale Chromophor bei den betrachteten Verbindungen in ein chirales Gerüst eingebaut ist, beobachtet

man trotzdem einen CD. Der chirale Einfluß des Molekülrestes führt dazu, daß die theoretischen "reinen" Elektronenkonfigurationen des Chromophors etwas miteinander mischen. Je weiter die chirale Störung vom Chromophor entfernt ist, desto geringer ist ihr Einfluß auf den beobachtbaren CD. Von G. Snatzke [129] stammt daher eine topographische Einteilung des Moleküls in Sphären. Die erste Sphäre stellt der Chromophor selbst, die zweite Sphäre wird durch den Torsionswinkel um die Bindung zwischen Chromophor und nächster chiral angeordneter Bindung beschrieben. Als dritte Sphäre werden Substituenten, die an den als zweite Sphäre bezeichneten Molekülteil angeknüpft sind, angesehen, usw.
Aus der Tab. 6 können wir entnehmen, daß die A_1- und A_2-, bzw. B_1- und B_2-Zustände untereinander mischen müssen, um sich das jeweils fehlende Übergangsmoment vom anderen zu stehlen. Den Mechanismus des Stehlens von Übergangsmomenten in unserem Elektronensystem können wir qualitativ abschätzen. Zum Beispiel hat ein Übergang $\pi \longrightarrow \sigma^*$ vom B_1-Typ ein nur kleines μ_x, da die Überlappung von Ausgangs- und Zielorbital nur gering ist, aber ein recht großes m_y. Wird zu dem ohnehin kleinen elektrischen Übergangsmoment μ_x ein $m_{x,ind.}$ aus einem B_2-Übergang gestohlen, so erhält man ein nur sehr kleines Produkt für die Rotationsstärke R des Übergangs.

$$R = \mu . m . \cos(\vec{\mu} . \vec{m}) = 0{,}229 . 10^{-38} \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} \frac{\Delta\epsilon(\lambda)}{\lambda} \, d\lambda$$

In so einem Fall wird die Rotationsstärke hauptsächlich von dem anderen Term $m_y \cdot \mu_{y,ind.}$ herrühren. Ein $\pi \longrightarrow \pi^*$-Übergang mit B_2-Symmetrie wird dagegen seine Rotationsstärke aus dem $\mu_y \cdot m_{y,ind.}$-Term beziehen, obwohl für die energiearmen Anregungen $\pi_2 \longrightarrow \pi_4^*$ und $\pi_3 \longrightarrow \pi_4^*$ eine qualitative MO-Betrachtung wegen der schlechten Orbitalüberlappung nur mäßig große μ-Werte erwarten läßt.

Die UV-Spektren der unsubstituierten fünfgliedrigen Heterocyclen sind Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen. [128]

Interpretationen konnten auch in den neuesten Arbeiten keineswegs ein endgültiges Ergebnis vorweisen.[127,130] Wahrscheinlich behält die kritische Äußerung Robins[131] zur theoretischen Berechnung von Elektronenspektren noch immer seine Gültigkeit.

Sicher ist, wie auch später in der Diskussion der CD-Spektren der steroidalen Heterocyclen gezeigt wird, daß sowohl in Furan, als auch in Thiophen und Selenophen unterhalb von 50 kK[a)] (200 nm) mindestens drei Elektronenübergänge angeregt werden. MCD-Studien zeigen,[132] daß Furan und Thiophen keine ähnlichen Spektren ergeben. Eine weitere Komplikation kommt hinzu, wenn man von den Grundkörpern zu alkylsubstituierten Verbindungen übergeht. So beschreibt B. Nordén[133] in einer Lineardichroismusstudie die Umkehrung der Reihenfolge der Hauptbanden beim Übergang vom Thiophen zum 2,5-Dimethylthiophen.[134] Er beweist gleichzeitig auch das Auftreten mindestens dreier Elektronenübergänge unterhalb von 50 kK. Über die Reihenfolge der Elektronenübergänge in den steroidalen Heterocyclen kann somit keine fundierte Aussage gemacht werden. Unsere CD- und UV-Spektren von Furano- und Thiophenosteroiden weisen darauf hin, daß die energieärmste Bande einem $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Übergang zugeordnet werden kann und die zweite Bande dem $\pi_3 \longrightarrow \pi_4^*$-Übergang entspricht.

Da hier in einem sehr engen Energiebereich mehrere Einzelelektronenanregungen gleicher Symmetrie stattfinden, müssen wir mit starken Konfigurationswechselwirkungen (CI) rechnen. Durch das Zumischen von $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Anteilen muß das elektrische Übergangsmoment des $\pi_3 \longrightarrow \pi_4^*$-Übergangs durch den "Verdünnungseffekt" (d.h. kleinerer $\pi \longrightarrow \pi^*$-Anteil am Übergangsmoment während der Anregung) abnehmen. Das erklärt die für $\pi \longrightarrow \pi^*$-Übergänge mäßig großen Absorptionskoeffizienten in den UV-Spektren (z.B. Furan 42: ϵ=7000). Die CI macht es ohne weiteres möglich, daß die energieärmste Anregung als Hauptanteil $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Charakter besitzt.

a) 1kK = 1000 cm^{-1}

4.2. UV-Spektren der steroidalen Heterocyclen

Die Furanosteroide ergeben UV-Spektren mit einem Maximum bei 45.4 bis 44.6 kK (220 - 224 nm). Das Maximum verschiebt sich durch eine zusätzliche Methylsubstitution um 1 bis 2 nm bathochrom. An der langwelligen Flanke kann das Auftreten einer sehr kleinen Schulter nicht ausgeschlossen werden. Diese Schulter taucht dagegen in den UV-Spektren der Thiophene und Selenophene bei 40.0 bis 39.2 kK (250 - 255 nm) mit großer Deutlichkeit auf.

Die Zerlegung des UV-Spektrums von Thiophen 41 (λ_{max}=238 nm, ϵ=7000) in Gaussfunktionen mit exponentiellem Untergrund[135] ergibt eine Hauptbande bei 233.1 nm (42.9 kK, ϵ=6460) und eine Bande bei 254 nm (39.4 kK, ϵ=3960).

Die UV-Maxima der Thiophenderivate werden bei zusätzlicher Methylsubstitution deutlich bathochrom verschoben (etwa 4 bis 6 nm in Bezug auf das Thiophenosteroid 31). Ob es sich dabei um eine echte Verschiebung des Maximums oder eine relative Intensitätsänderung der beiden Unterkurven handelt, kann nicht entschieden werden.

Die UV-Spektren der [c]verknüpften Thiophene weisen ein deutlich anderes Erscheinungsbild auf. Das Maximum liegt bei 245 bis 247 nm (40.8 bis 40.4 kK). Neben der üblichen langwelligen Schulter (siehe oben) erkennt man nun auch auf der kurzwelligen Flanke eine Schulter bei etwa 42.4 kK (236 nm). Zusätzliche Methylsubstitution verändert das Spektrum nicht. Auch die in der Literatur[16] beschriebenen Androstano[c]thiophene zeigen vergleichbare UV-Daten.

Einen Sonderfall stellt das Thiophenderivat 28 dar. Das Maximum liegt bei 41.0 kK (244 nm, ϵ=8300) mit schwachen Schultern bei etwa 39.6 kK (252 nm) und 37.7 kK (265 nm).

Die Selenophenosteroide absorbieren bei 40.3 kK (248 nm, ϵ=8500) mit einer deutlichen Schulter auf der langwelligen Flanke.

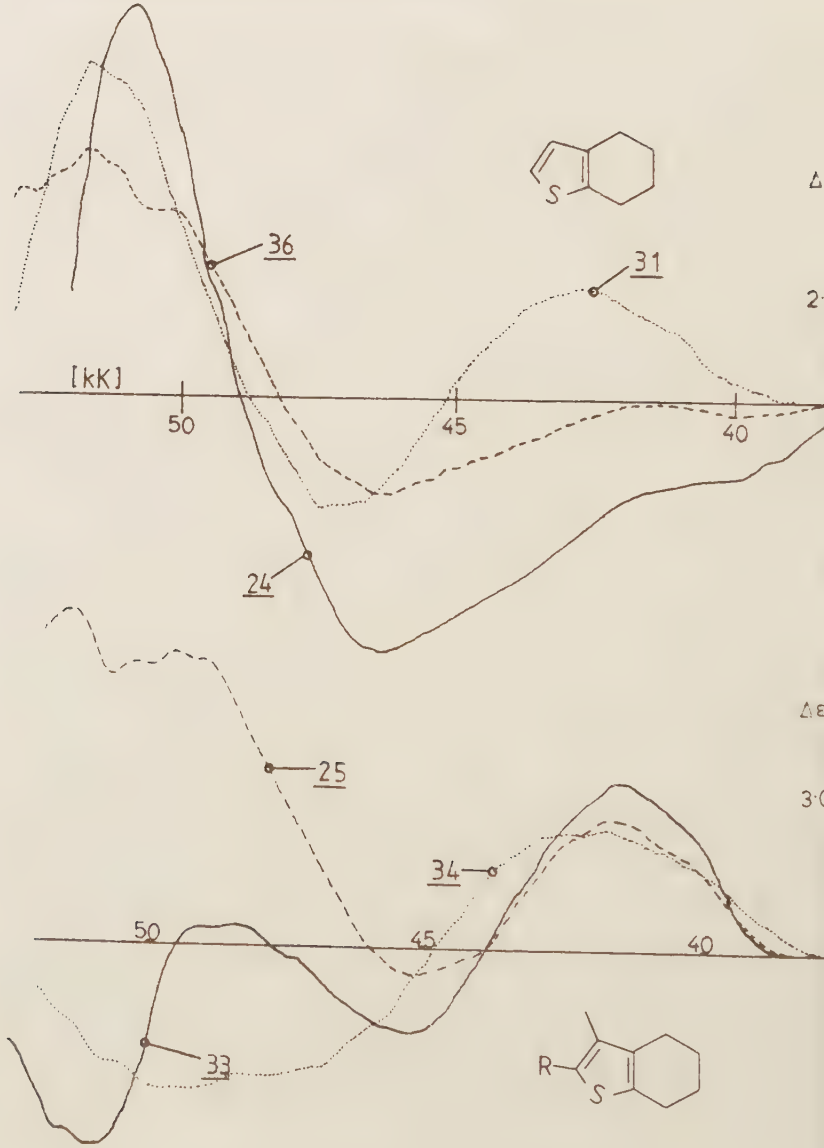
4.3. CD-Spektren der steroidalen Heterocyclen

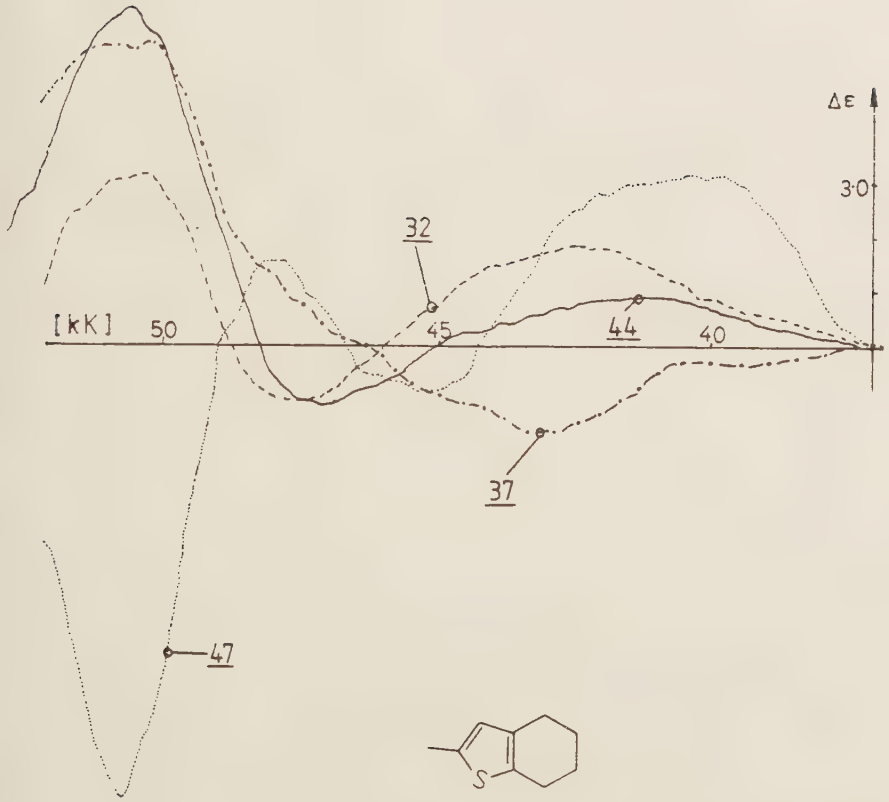
Die CD-Spektren der hier synthetisierten steroidalen Heterocyclen sind auf den Seiten 52 ff abgebildet. Die Strukturformeln der Verbindungen finden sich auf den Seiten 4 bis 6. Man beachte den unterschiedlichen Maßstab für Furan- und Thiophenspektren. Eine große Anzahl Spektren von Furanosteroiden sind in der Arbeit von R. Grosser [5] veröffentlicht. Als Lösemittel diente normalerweise Isooktan. Einige Verbindungen wurden zusätzlich in Acetonitril oder Ethanol gemessen. Im Gegensatz zu den Furanen war bei den Thiophenen kein starker Lösemitteleinfluß feststellbar.
In einigen Spektren der Furane tauchen bei 41.7 bis 4o.o kK schwache Vorbanden ($|\Delta\varepsilon|<o.2$) auf, die von R. Grosser [5] als "heiße" CD-Banden erkannt wurden. Diese Banden sollen im weiteren Verlauf der Diskussion vernachlässigt werden.

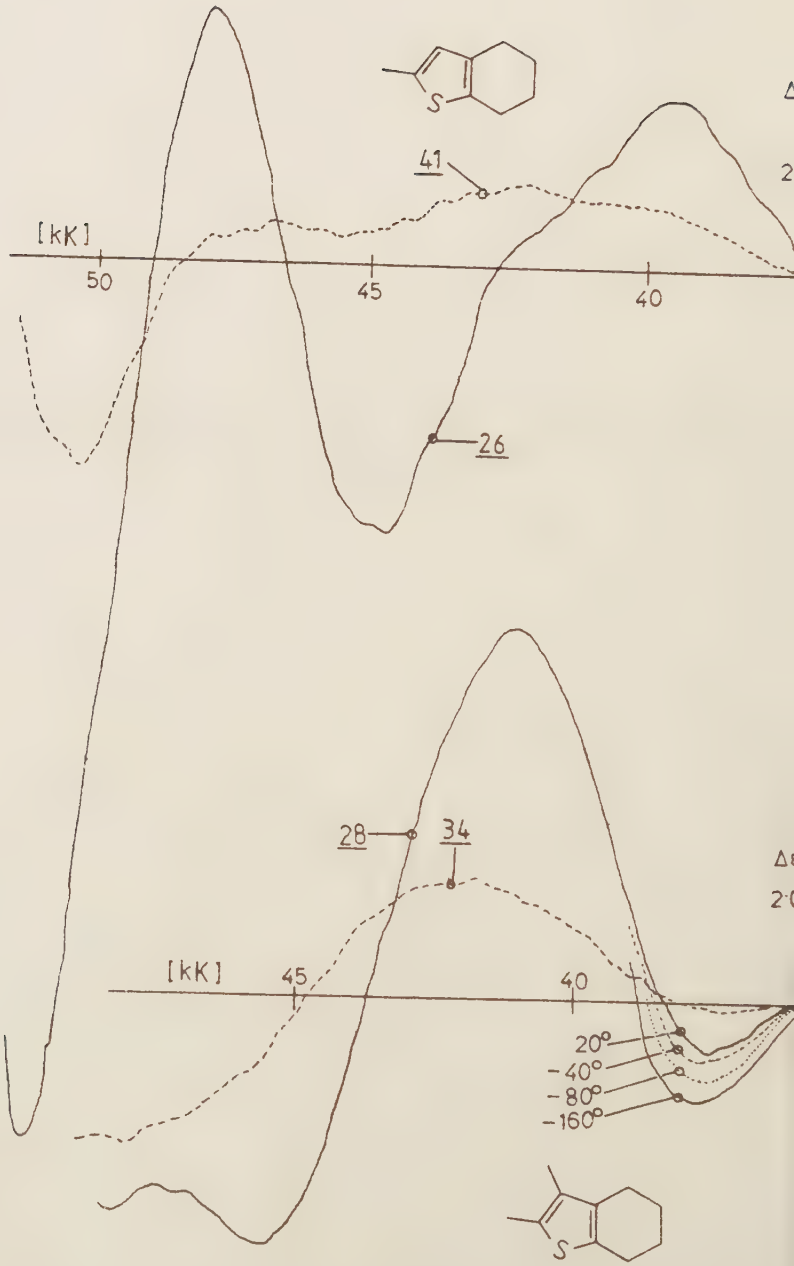
Außer der Vorbande findet man in den Furanspektren bis zu drei Banden unterhalb von 5o kK, in den Thiophenspektren bis zu vier, bei den Selenophenen bis zu fünf Banden.

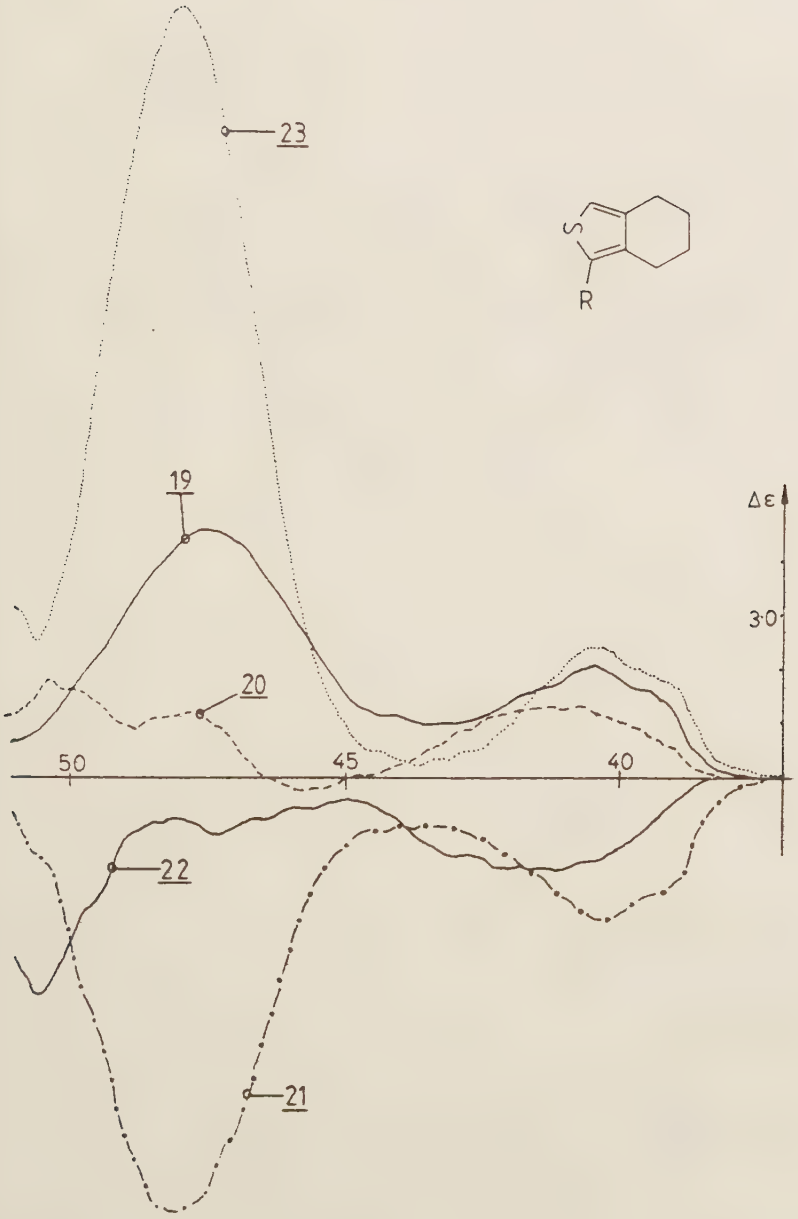
Wie schon im vorletzten Kapitel dargelegt, kann bei den sich stark überlappenden Banden nicht versucht werden, die Übergänge durch Vergleich mit den theoretischen Arbeiten zuzuordnen. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann gesagt werden, daß die CD-Bande, die dem UV-Maximum entspricht, sowohl bei den Furanen als auch den Thiophenen einem elektrisch erlaubten Übergang mit überwiegend $\pi_3 \longrightarrow \pi_4^*$- oder, weniger wahrscheinlich $\pi_2 \longrightarrow \pi_4^*$-Charakter zuzuordnen ist. Wie oben erwähnt, sind durch MCD-Messungen zwei $\pi \longrightarrow \pi^*$-Anregungen bei den betrachteten Systemen innerhalb der UV-Bande gefunden worden.[133,137] Möglicherweise hat die energieärmere CD-Bande hauptsächlich $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Charakter. Dafür spricht bei den Furanen das Fehlen einer deutlichen UV-Absorption im Bereich der langwelligen CD-Bande.

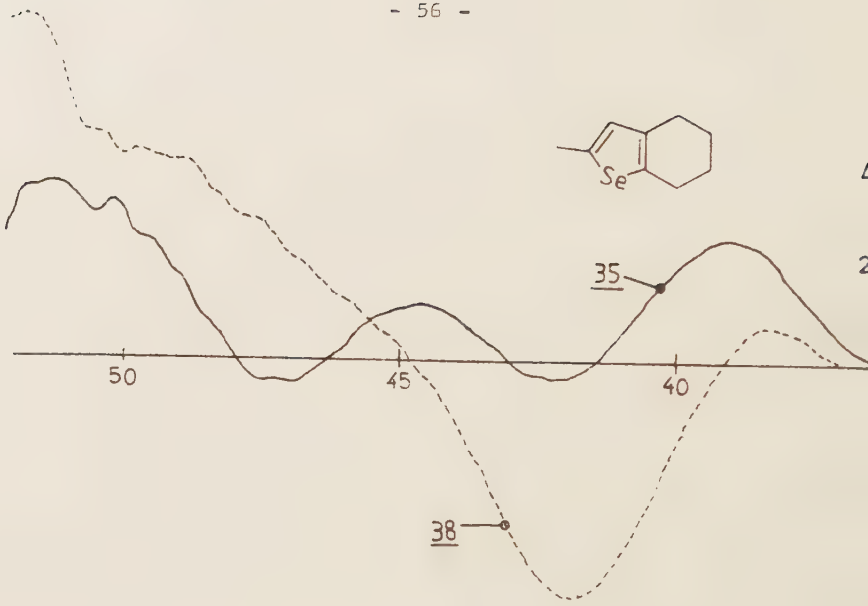
4.3.0. Abbildungen der CD-Spektren

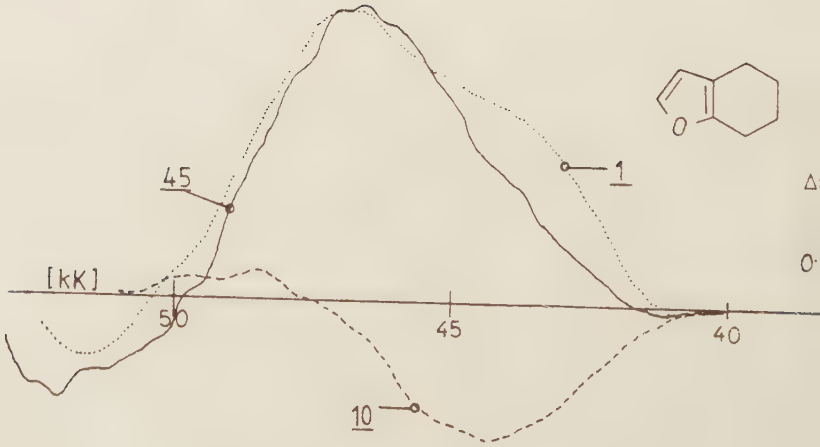


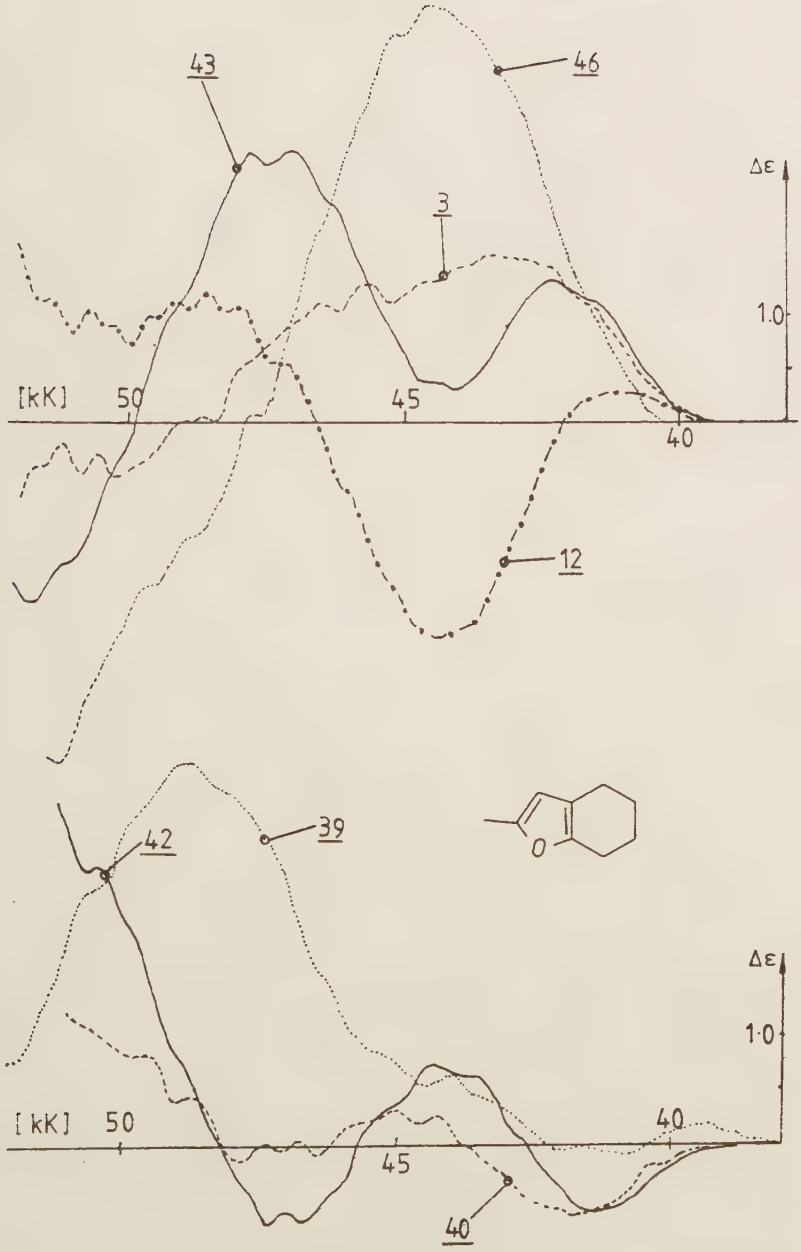

Δε
3·0
[kK]
50
45
44
40
32
37
47

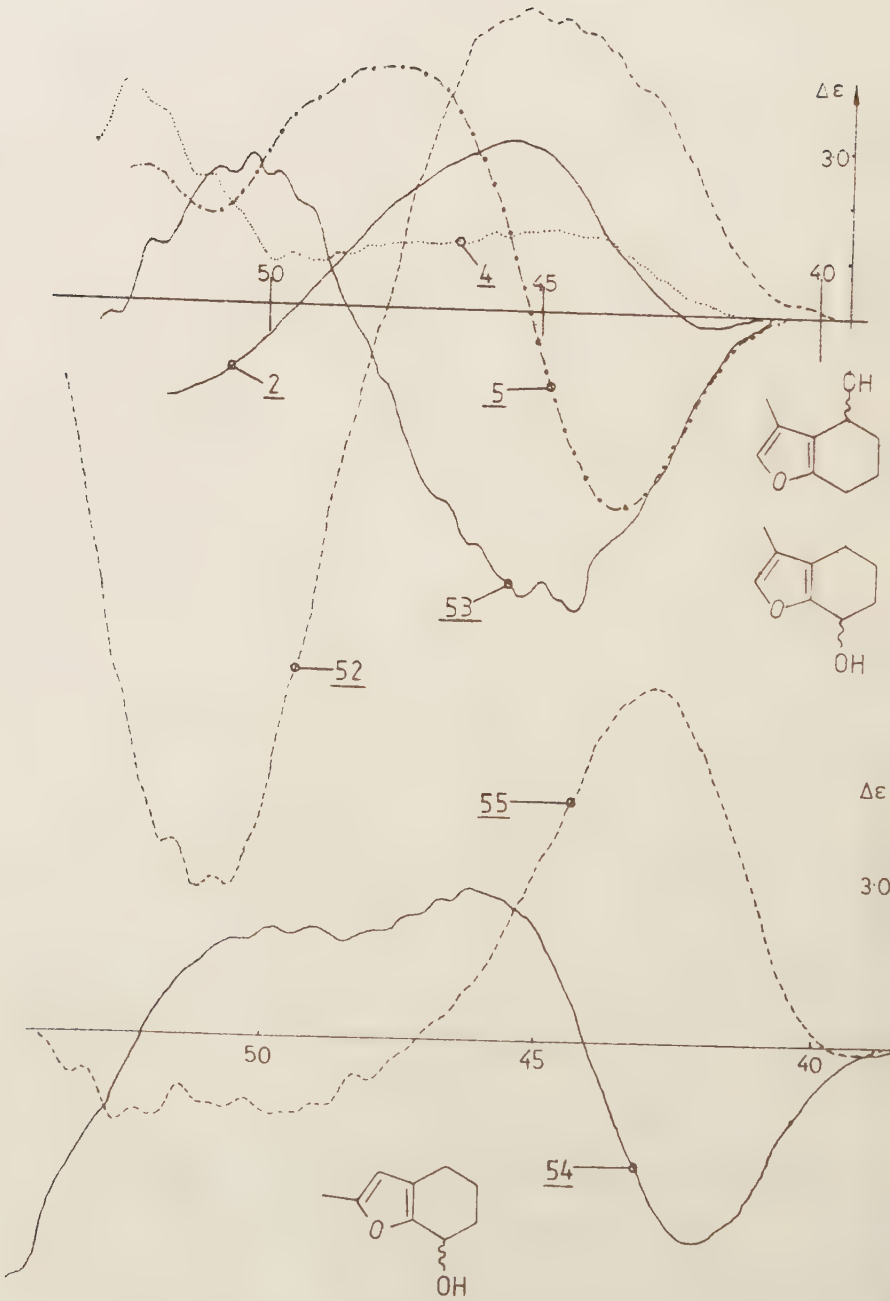

41
[kK]
50
45
40
26
28
34
[kK]
45
40
20°
-40°
-80°
-160°

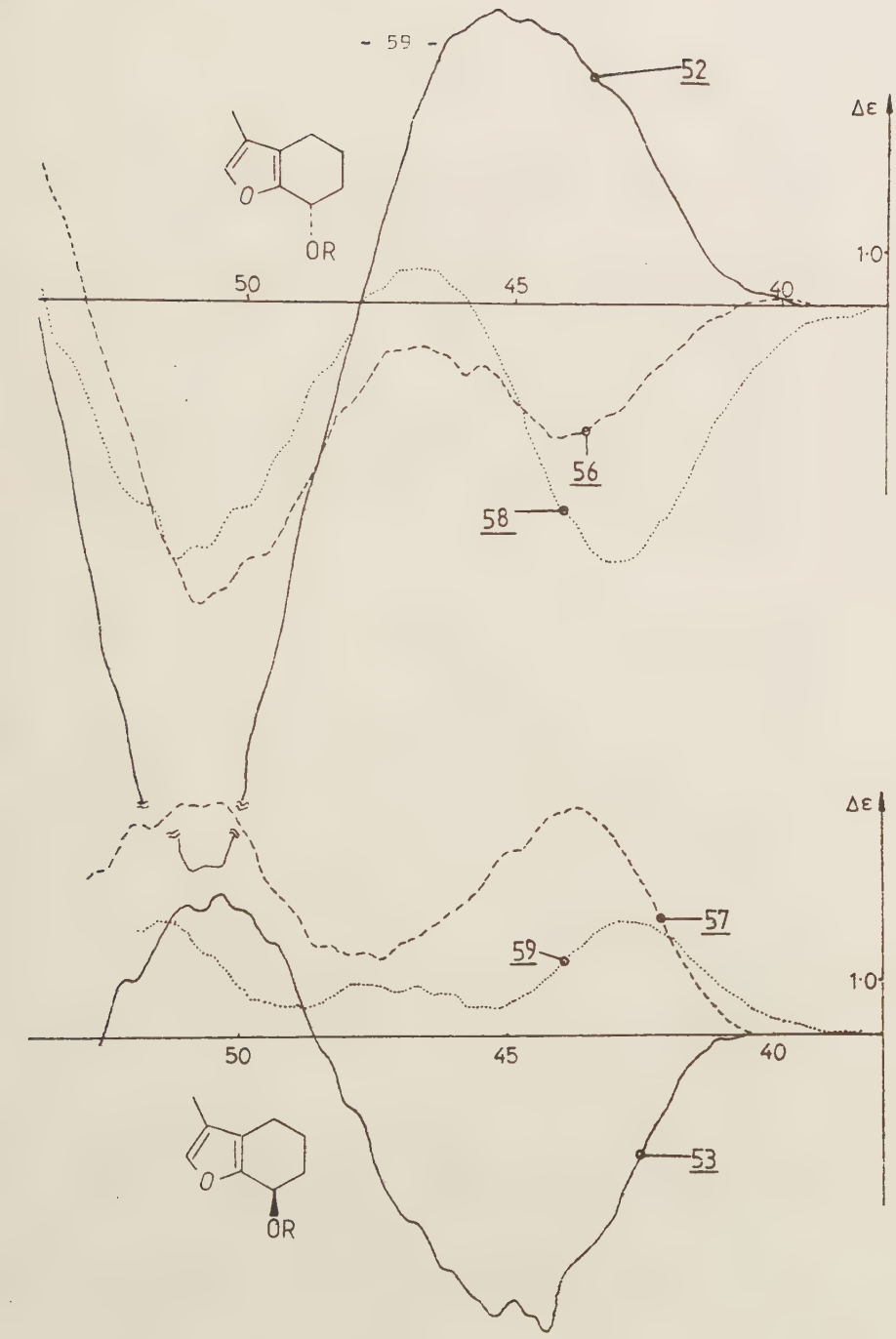

23
19
20
22
21
50
45
40
Δε
3·0
S
R


Se
35
50
45
40
38


O
45
1
[kK]
50
45
40
10


43
46
3
Δε
1.0
[kK]
50
45
40
12
42
39
O
Δε
1·0
[kK]
50
45
40
40


Δε
3·0
50
4
45
40
2
5
53
52
OH
OH
55
Δε
3·0
50
45
40
54
OH


52
Δε
1·0
OR
50
45
40
56
58
Δε
57
59
1·0
50
45
40
53
OR

4.3.1. CD-Kurvenzerlegung

Da das Substitutionsmuster des Heterocycluses wie im Teil 4.1. beschrieben für die Bandenlage von großer Bedeutung ist, wurde das vorliegende Spektrenmaterial nach diesem Gesichtspunkt aufgeteilt. Wenn auch Bandenverschiebungen beim Wechsel des Substitutionsmusters auftreten, so sollte die maximale Anzahl der Banden jedoch gleich bleiben.

Um die Energielagen der Übergänge festlegen zu können, wurde versucht, die experimentellen CD-Spektren in Gausskomponenten aufzulösen.[138] Das Rechnerprogramm[135] variierte die Lage, die Höhe und die Halbwertsbreite der Gaussfunktionen mit exponentiellem Korrekturglied zur Minimierung der Fehlerfunktion:

$$\Phi = \sum_{(z)} (\Delta\varepsilon_i^{obs.} - \Delta\varepsilon_i^{cal.})^2$$

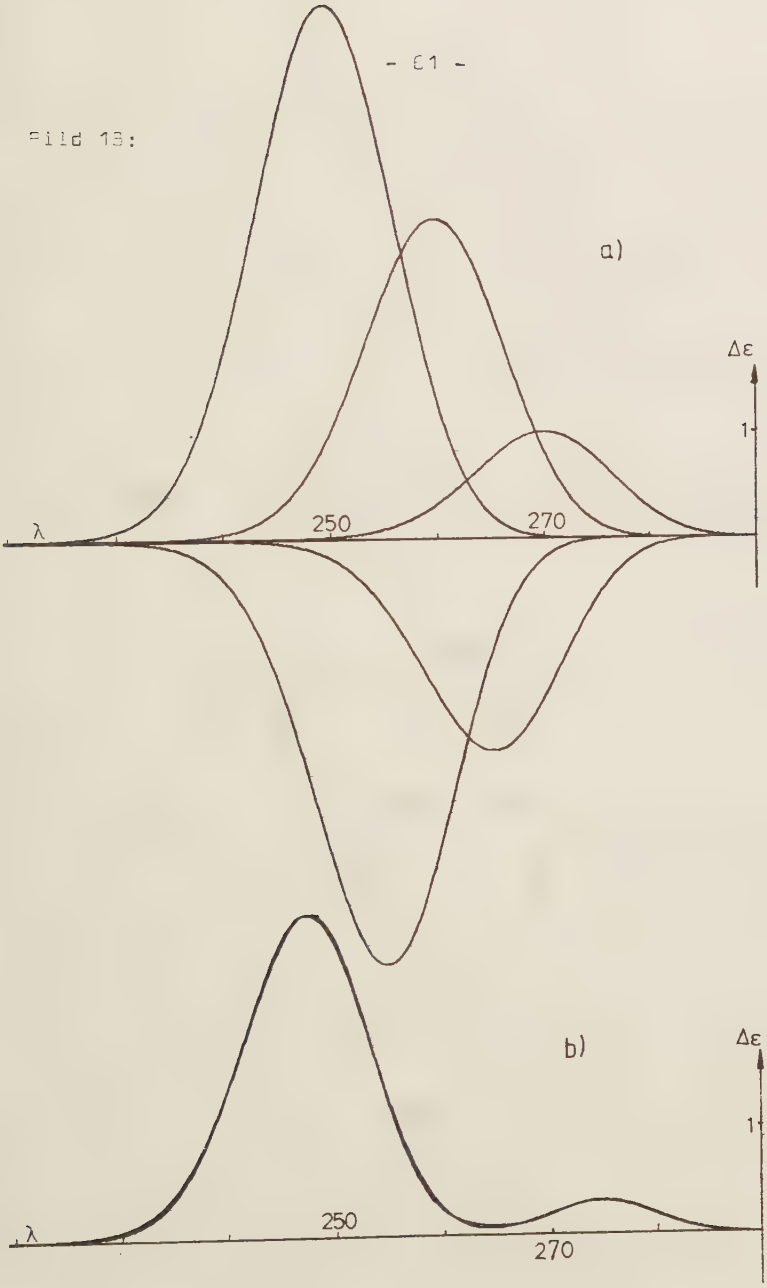
Dabei bedeutet z die Anzahl der Meßpunkte auf der Energieskala (Meßpunktintervall: 4 cm^{-1}).

Wie das Bild 18 eindrucksvoll belegt, scheiterte dieses Verfahren der Bandenzerlegung aus prinzipiellen Gründen. Im Teil b) ist die Summenkurve der in Teil a) aufgezeichneten fünf Gaussfunktionen mit einer Halbwertsbreite von jeweils 9 (willkürliche Einheit) gezeigt. Wie zusätzlich in Teil b) gezeichnet, kann man die Kurve aber auch sehr gut mit zwei Gaussfunktionen (1. λ=275.1 nm, $\Delta\varepsilon$=0.312, Halbwertsbreite: 7.06; 2. λ=247.8 nm, $\Delta\varepsilon$=3.015, Halbwertsbreite: 8.19) annähern. Es ist also nicht möglich, stark überlappende CD-Banden in ihre Komponenten (Einzelbanden) aufzulösen, wenn man nicht schon vorher die Anzahl der Einzelbanden kennt.

Daraufhin wurden die experimentellen Spektren qualitativ in Einzelbanden aufgelöst. Das Verfahren sei an den Spektren des Substitutionstyps A (siehe Bild 19) erläutert.

Während das 19-Methyl-5α-derivat 3 im Bereich von 40 bis 49 kK eine breite positive Absorption zeigt, erkennt man im Spektrum des 19-Nor-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furans (43) zwei

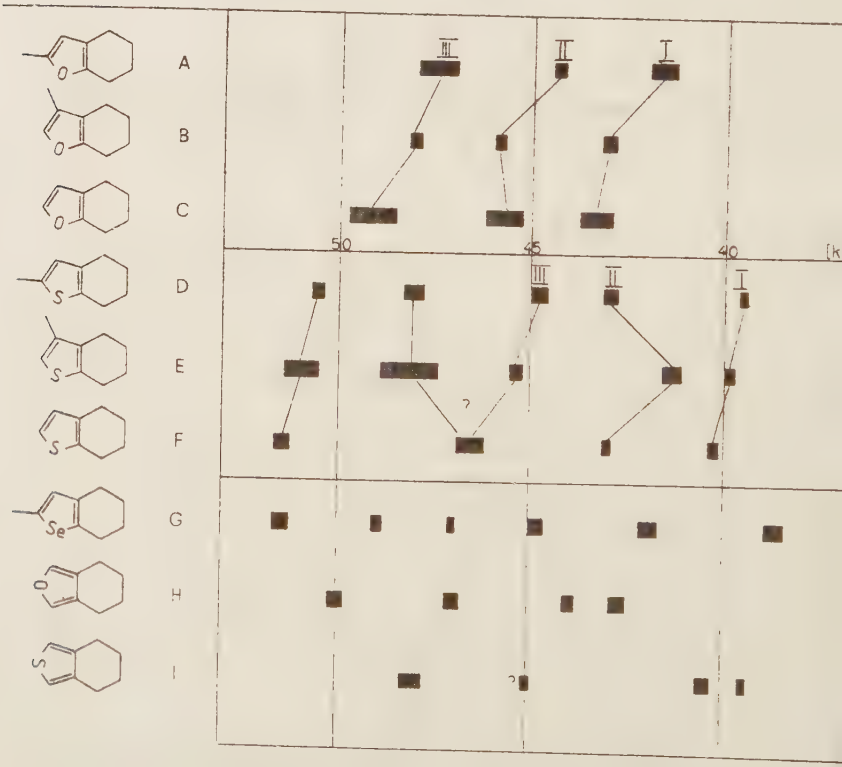
Bild 13:



starke positive Banden bei 41.8 kK und 47 kK. Das dazwischenliegende noch positive Minimum bei ~44.7 kK gehört offensichtlich zu einem dritten Übergang mit schwach negativem $\Delta\varepsilon$-Wert.

Diese Deutung wird bestätigt durch das Spektrum des 19-Nor-5β-furans 42, das genau an dieser Stelle eine positive Bande zwischen zwei negativen Absorptionen aufweist.

Bild 19: Lage der CD-Banden in Abhängigkeit vom Substitutionstyp



Mit diesem Vorgehen läßt sich nun sagen, daß auch in den Spektren der Verbindungen, die nur eine breite Absorptionsbande zeigen, bei den so herausgefundenen Energien Elektronenübergänge stattfinden und eine Zerlegung in dieselbe Anzahl von Teilspektren möglich ist.
Die intensitätsmäßige Größe der Einzelbanden kann man nur recht grob abschätzen, wenn man die Bandenüberlappungen halbquantitativ berücksichtigt. Die Größe kleinerer Rotatoreffekte ist so natürlich mit einer großen Unsicherheit behaftet.

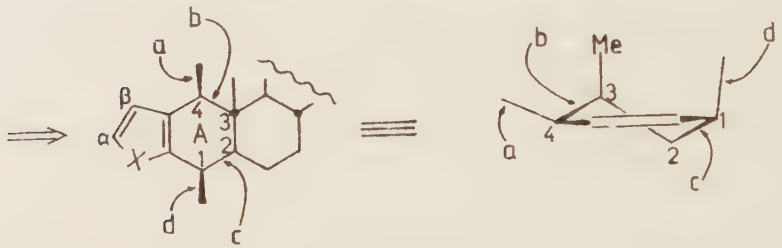
Verallgemeinert man das so gefundene auf alle weiteren Substitutionstypen, so gelangt man zu den "Balkenspektren" in Bild 19, die die Bandenlagen der Einzelabsorptionen eines jeden Typs angeben.

4.3.2. Korrelation des Circulardichroismuses mit der Molekülstruktur

Im weiteren Verlauf der Diskussion wird immer auf die in Bild 2o angegebene "Standardprojektion" und Nomenklatur zurückgegriffen. Man projiziert auf eine Ebene senkrecht zum heterocyclischen Ring entlang der C_2-Achse des ankondensierten Ringes in der Halbsesselkonformation, wobei das Heteroatom in jedem Falle auf der rechten Seite sitzt.
Die im Bild 2o gezeichnete absolute Konformation des ankondensierten Cyclohexenringes wird im folgenden als P-Helizität angegeben.
Um eine einheitliche Atombezifferung zu gewährleisten, wird der Ring A wie im Bild 2o numeriert.

Folgt man dem Prinzip, daß chiral angeordnete chromophornahe Bindungen (2. Sphäre) den Circulardichroismus einer Substanz bestimmen,[129,139] so wird man annehmen, daß die Helizität des A-Ringes des Indolestergerüstes den CD determiniert.

Bild 2b: Standardprojektion mit den die Helizität des Ringes A bestimmenden Bindungen



a 3-anti-Allylbindung, quasiequatorial b β-gauche-Allylbindung
c α-gauche-Allylbindung d α-anti-Allylbindung, quasiaxial

Beim Vergleich der Spektren des [3,2-b]verknüpften Thiophens 32 mit dem des [2,3-b]verknüpften 37 läßt sich diese Annahme schon nicht mehr halten. In weiten Bereichen des Spektrums kehrt sich das Vorzeichen des CD um. Dasselbe gilt für die analogen Furan- und Selenophenpaare.

Die Vermutung, die Geometrie des A-Ringes würde durch den ankondensierten Heterocyclus wesentlich verzerrt, wird durch die 360 MHz-PMR-Spektren der Furanserie unwahrscheinlich gemacht. Röntgenstrukturanalysen des Thiophenosteroidpeares 31 und 36 sind in Arbeit.

Zur Interpretation der CD-Spektren muß man daher neben Helizitätsanteilen aus der 2. Sphäre auch Sektorenbeiträge von Bindungen der 3. Sphäre berücksichtigen. Um Helizitätssauber von Sektorbeiträgen trennen zu können, wurden die 19-Norcholestanderivate 43, 44 und 45 als Grundkörper synthetisiert, in denen im wesentlichen nur die Helizitätsbeiträge des A-Ringes (gauche-Allylbindungen) zum Tragen kommen. Ein Vergleich der Furanspektren 43 und 45 belegt den Einfluß der Methylsubstitution am Furanring. Deswegen lassen sich Inkremente von Strukturmerkmalen des Molekülgerüstes zum CD nur durch Vergleich von Spektren von Verbindungen gleichen

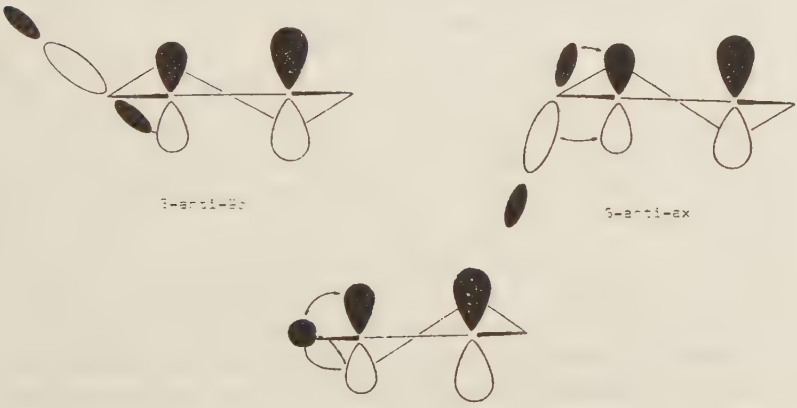
Substitutionsmusters ableiten.

Im folgenden soll versucht werden, durch empirischen Vergleich des Spektrenmaterials abzuschätzen, welchen Beitrag

1. die Helizität des Ringes A (gauche-Allyleffekt),
2. die Helizität weiterer in "Allylposition" angeknüpfter C-C-Bindungen (anti-Allyleffekt),
3. die axialen C-C-Bindungen an C-2 und C-3 (Sektorbeiträge der 3. Sphäre)

zu den einzelnen Banden liefern.
Die Additivität von Beiträgen zu $\Delta\varepsilon$ von verschiedenen Strukturelementen ist bei anderen Chromophoren belegt.[135,140] Wegen des Einflusses der Methylsubstitution am Heterocyclus werden die Inkremente zunächst innerhalb eines Substitutionstypes bestimmt und dann auf Vereinbarkeit untereinander geprüft.

Bild 21: Wechselwirkung einer σ-Allyl-C-C-Bindung mit dem τ_3-C



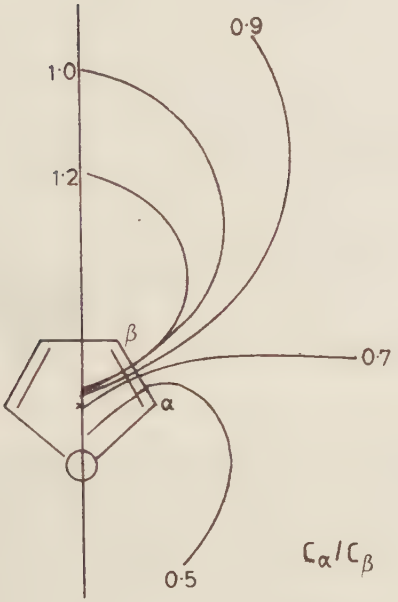
Im Bild 21 sind die unterschiedlichen Wechselwirkungen einer σ-Bindung in Allylposition mit einem τ-Orbital des Chromophors bei verschiedenen Torsionswinkeln aufgezeichnet.

Man sieht, daß die Diskriminierung der Phasenvorzeichen der π-Orbitale bei einem Torsionswinkel von 90° am größten ist, dann werden aber gerade die σ-Orbitale bei einer entsprechenden Wechselwirkung keinen Einfluß auf die Phasenvorzeichen haben. Den maximalen Einfluß einer allylischen C-C-Bindung erwartet man daher bei einem Torsionswinkel von etwa 40 bis 60°.
Weiter wird klar, daß durch die unterschiedliche Größe der Orbitalkoeffizienten am α- und β-Kohlenstoffatom des π-Systems des Heterocycluses eine allylische σ-Bindung in Position 1 (dem Heteroatom benachbart) und 4 nicht gleichwertig sind.

Zum Punkt 3. muß man einschränkend sagen, daß es durch den anti-Allyleffekt nicht möglich ist, zwischen diesem und dem Sektorbeitrag eines Substituenten an C-1 bzw. C-4 zu unterscheiden. Es kann also nur entschieden werden, ob die Sektorgrenze die Bindung C-2 - C-3 schneidet oder nicht, bzw. ob sie in der Nähe eines dieser Atome verläuft.

Da der betrachtete Chromophor der Punktgruppe C_{2v} angehört, liegen zwei symmetriebedingte Knotenebenen, die Spiegelebenen σ_{xz} und σ_{yz}, bei der Ableitung der Sektorregeln fest. σ_{yz} ist gleichzeitig auch eine durch die π-Orbitale bedingte Knotenebene.[129] Bei Übergängen, die hauptsächlich $\pi \longrightarrow \pi^*$-Charakter haben, kommt eine orbitalbedingte Knotenfläche hinzu, die den Chromophor zwischen α- und β-Kohlenstoffatom schneidet.
Wegen der unterschiedlichen Koeffizientenprodukte bei einer $\pi \longrightarrow \pi^*$-Anregung am α- und β-Kohlenstoffatom des Heterocycluses handelt es sich dabei keineswegs um eine Knotenebene, sondern die Knotenfläche ist abhängig vom Verhältnis der Koeffizientenprodukte C_{α}/C_{β} mehr oder weniger stark gekrümmt. Wie sensibel die Knotenfläche auf eine Änderung der Koeffizientenprodukte reagieren muß, ist eindrucksvoll im Bild 22 zu sehen.[35]
Bei einem Verhältnis $C_{\alpha}/C_{\beta} > \sim 0.5$ erhalten wir eine in sich

Bild 22: Abhängigkeit der Krümmung einer orbitalbedingten Sektorgrenze von dem Verhältnis der Koeffizientenprodukte an C_α und C_β bei einem Übergang mit einem $\vec{\mu}_y$.



geschlossene Enklave. Bei stark unterschiedlichen Koeffizientenprodukten wird der Einfluß von Substituenten auf den CD durch eine Quadrantenregel beschrieben.

4.3.2.1. Thiophenosteroide, CD-Bande I

In den Spektren der Thiophenosteroide ist die Bande I im allgemeinen nur schwach ausgeprägt; nur bei den Verbindungen mit einer zusätzlichen anti-allylischen C-C-Bindung, wie z.B. 26 und 47 gewinnt sie merklich an Intensität und kann stärker als Bande II werden.

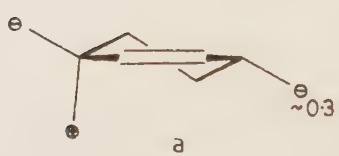
Die Bandenlage ist von der zusätzlichen Methylsubstitution am Thiophenring abhängig (Typ D: 39.5 kK, E: 39.8 kK,

F: 40.1 kK; vergleiche Bild 19). Im UV-Spektrum erkennt man an dieser Stelle eine als Schulter sichtbare Bande.

Aus dem CD-Spektrum der 19-nor-5α-Verbindung 44 entnehmen wir direkt einen schwach positiven Helizitätsbeitrag von etwa 0.2 für den Substitutionstyp D.

Bild 20a,b Helizitätsbeiträge der Bande I im Thiophenchromophor

a Sektorenbeiträge der Bande I, die schraffierte Fläche bezeichnet einen Bereich, in dem Substituenten, die außerhalb der Papierebene liegen, einen positiven Beitrag zum CD liefern



a

b

Im Vergleich von 44 mit dem [2,3-b]verknüpften Produkt 33 liefert einen eindeutig negativen Sektorbeitrag an C-2 unterhalb der Papierebene, der den schwach positiven Helizitätsbeitrag überkompensiert. Die Sektorbeiträge an C-3 sind dagegen nur sehr gering, wie Vergleiche von 44 mit dem 19-Methyl-5α-[3,2-b]verknüpften 32 und dem 5β-Produkt 41 zeigen. Sogar die Vorzeichen lassen sich nicht eindeutig ableiten, da starke Bandenüberlappungen mit der kürzerwelligen Bande auftreten. Es kann aus diesen Tatsachen geschlossen werden, daß die Knotenfläche in der Nähe von C-3 verläuft. Dasselbe gilt für die nicht mit weiteren Methylgruppen substituierten Verbindungen 31 und 39.

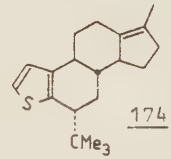
Sehr viel stärker tritt die Bande I bei den Substanzen 24, 38 und 47 in Erscheinung. Das läßt sich auf starke β-anti-Allylbindungsbeiträge zurückführen. Durch Vergleich des 1α-Methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophens (47) mit 32 findet man einen positiven CD-Beitrag für die β-anti-Allyl-C-C-Bindung in quasiaxialer Position (siehe dazu Bild 20). Das entsprechende negative Inkrement für eine β-anti-Allyl-Bindung in quasiäquatorialer Stellung findet man aus dem

Vergleich des Paares 24 und 31. Das selbe Ergebnis bringt uns der Vergleich des Spiegelbildes des CD-Spektrums der 5α-[3,4-b]Verbindung 26 mit 31, das die gleiche Projektion mit Ausnahme der allylischen C-C-Bindung aufweist.
Sehr viel schwächer ist der Effekt durch die zusätzliche Ringverknüpfung an C-4 im 5ß-[3,4-b]Modell 25. Hier treten allerdings, wie auch in der Vergleichsverbindung 33 sehr starke Bandenüberlappungen auf. Außerdem dürfen wir nicht den am Typ D abgeleiteten Helizitätsbeitrag des A-Ringes auf diesen Substitutionstyp übertragen. Dieser Beitrag scheint hier stärker positiv zu sein. Welchen Einfluß die Methylsubstitution am Thiophenring auf das Erscheinungsbild des CD-Spektrums hat, zeigt der Vergleich von 25 mit 24.

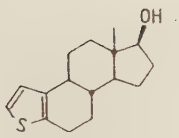
Unsere Modellsammlung enthält keine Beispiele für die Ab-

Bild 23: CD-Daten aus der Literatur [3,21] für Thiophensteroide

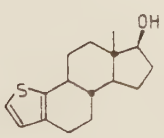
CD-Bande	I E/kK	Δε	II E/kK	Δε	III E/kK	Δε
171	40.1	-1.3	42.0	-1.3	46.1	-3.2
172	39.2	+0.2	42.7	-0.5	48.5	-2.0
173	39.4	-0.3	43.1	+0.6	47.2	-2.1
174	40	-1.5	43	-0.5		



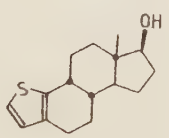
174



171



173



172

leitung von Einflüssen der α-anti-Allyl-C-C-Bindungen. Dafür kann man aber die in der Literatur veröffentlichten CD-Spektren [6,9] von A-Thienosteroiden (siehe Bild 23) heranziehen.

An Verbindung 171 können wir unsere gewonnenen Regeln testen. a die Helizität des Cyclohexenringes A nur einen sehr kleinen Beitrag geben sollte, kann man das relativ große $\Delta\epsilon$=-1.8 bei 40.2 kK auf den Beitrag des in B-anti-Allylstellung angeknüpften C-Ring (Steroidnomenklatur) zurückführen. Das Ergebnis entspricht also genau unseren Erwartungen.

Betrachtet man den CD von 172 und 173, so erkennt man durch Vergleich von 36 mit dem Spiegelbild von 172, bzw. von 173 mit den entsprechenden [3,2-b]verknüpften Systemen aus der Cholestanreihe 31, 36 und 44 einen relativ schwachen Beitrag für die α-anti-Allyl-C-C-Bindungen in quasiäquatorialer Position in negativer Richtung.

Das von Buck [8] beschriebene Thienosteroid 174 besitzt sowohl eine B-, als auch eine α-anti-Allyl-C-C-Bindung in quasiäquatorialer Position. Wie aus den obigen Zuordnungen hervorgeht, muß man mit einem beträchtlichen negativen Cotton-effekt bei etwa 40 kK rechnen. Im Spektrum findet man auch einen negativen CD in diesem Bereich ($\Delta\epsilon$~-1.5).

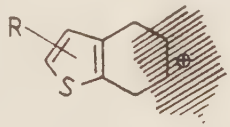
Die Ergebnisse dieses Abschnittes sind im Bild 22a zusammengefaßt.

4.3.2.2. Thiophenosteroide, CD-Bande II

Wie im vorigen Kapitel für CD-Bande I gezeigt kann man auch die CD-Bande II (Bandenlage: Typ D 42.7 bis 43.0 kK (234 bis 232 nm), Typ E 41.3 kK (242 nm) , Typ F 43.0 kK (233 nm)) in Einzelbeiträge auflösen. Es sollte sich bei CD-Bande II, die dem UV-Maximum entspricht, um einen $\pi \longrightarrow \pi^*$-Übergang handeln, der wahrscheinlich aus einem $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Übergang sein mache-

tisches Moment stiehlt. Im allgemeinen ist das $\Delta\epsilon$ der Bande II größer als das der Bande I. Die bathochrome Verschiebung der Bande II in Thiophenen des Typs E ist vermutlich nicht echt, sondern auf Ungenauigkeiten bei der Lagebestimmung infolge starker Bandenüberlappungen zurückzuführen.
Man findet ähnliche Regeln wie für CD-Bande I. Das äußert sich schon dadurch, daß das Vorzeichen von CD-Bande I und II bei unseren Modellen immer gleich ist. Allerdings muß man zu Bande II einen P-Helizitätsbeitrag[a)] von +1 einkalkulieren (direkt ablesbar aus dem CD-Spektrum von 44).

Bild 24: a) Helizitätsbeiträge zur Bande II in Thiophenosteroiden
P-Helizität des A-Ringes: CD ≙ $\Delta\epsilon$ ~1
b) Sektorbeiträge zur Bande II (vergleiche Bild 23)



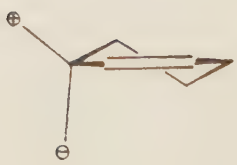
Ein Unterschied zur Bande I macht sich bei der Abschätzung von Sektorenbeiträgen von axialen Substituenten an C-3 bemerkbar. Hier muß nun C-3 eindeutig unter der schraffierten Fläche im Bild 24 liegen, die einen positiven Sektor oberhalb der Thiophenebene andeutet.
Der α-anti-Allyl-C-C-Bindungsanteil (äq) aus den Literaturverbindungen 172 und 173 ist schwach positiv, entgegengesetzt zur Regel für Bande I.
In Übereinstimmung mit dem oben gesagten dominiert in dem CD-Spektrum von 174 der Einfluß der β-anti-Allylbindung (äq). Die Methylsubstitution am Thiophenring beeinflußt die Regeln für Bande II kaum.
Nur die 5β-Verbindung 41 passt nicht in das sonst geschlossene Bild. Möglicherweise muß man zusätzlich Sektorenbeiträge

a) Die in den Bildern angegebene absolute Konformation des Cyclohexenringes wird im folgenden als P-Helizität benannt.

des C- und B-Ringes mitberücksichtigen. An Molekülmodellen konnten diese Beiträge nicht abgeschätzt werden, zumal die Sektorgrenze nicht genau bekannt ist.

4.3.2.3. Thiophenosteroide, CD-Banden III, IV und V

Bande III läßt sich nicht mehr wie die beiden energiearmen Absorptionen geschlossen für alle Substitutionstypen behandeln. Möglicherweise bewirkt eine zusätzliche Methylsubstitution am Thiophenring eine Umkehrung von Zustandsenergien bei der Anregung. Vermutlich korrespondiert die Bande IV (Typ D: 47.7 bis 48.2 kK, Typ E: 47.3 bis 48.8 kK) der zusätzlich mit Methylgruppen substituierten Thiophene mit der Bande III der Thiophene vom Typ F bei 46.2 bis 46.8 kK. Berücksichtigt man diese Bandenverschiebungen, so leiten sich nach dem in Kap. 4.3.2.1. beschriebenen Verfahren die Regeln im Bild 25 für die Bande III in zusätzlich methylsubstituierten Thiophenen ab.



Wiederum passt das 5β-konfigurierte <u>41</u> nicht sehr gut ins Bild. Allerdings liegt ein recht kleiner Cottoneffekt vor, dessen Vorzeichen infolge der starken Bandenüberlappung schwer zu ermitteln ist.

Bei den kürzerwelligen Banden IV und V machen sich Banden-überschneidungen und der experimentelle Störpegel immer stärker bemerkbar, so daß in diesem Bereich nur noch große Einflüsse diskutierbar bleiben. Die Ableitung von Sektor-regeln erscheint mir aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht mehr möglich zu sein.
Konzentriert man sich auf die Helizitätsbeiträge, so findet man für Bande IV aus dem Spektrum der 19-nor-Verbindung <u>44</u> bei 48 kK einen negativen Beitrag ($\Delta\epsilon \sim -1$) und für Bande V (5o.5 kK) einen starken positiven Beitrag der P-Helizität des ankondensierten Cyclohexenrings.

Die β-anti-Allyl-C-C-Bindungsbeiträge sind aus dem 1α-Methyl-derivat <u>47</u> und der [3,4-b]verknüpften Thiophenverbindung <u>26</u> unter Berücksichtigung der entsprechenden [3,2-b]verknüpften Systemen abgeleitet. Alle übrigen möglichen Modellpaare ergeben zu starke Bandenüberlappungen um noch in diesem Sinn interpretierbar zu sein. Das Gesamtergebnis der Analyse ist aus der Tabelle 7 ersichtlich.

4.3.2.4. Zusammenfassung der Regeln zur Interpretation der CD-Spektren [b]verknüpfter Thiophenosteroide

Tab. 7

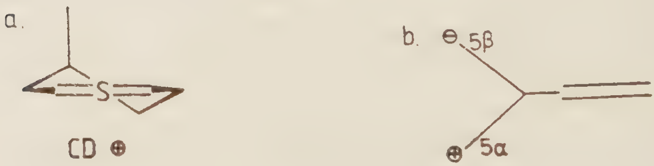
Bande	I	II	III	IV	V
Bandenlage	siehe [illegible] (abhängig [illegible])				
P-Helizität des Ringes (Δε)	⊕ (0.3)	⊕ (~1)	~0	⊖ (~-1)	⊕ (~5)
β-anti-Allyl-C-C (ax)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊖ stark
β-anti-Allyl-C-C [illegible]	⊖ (stark)	⊖	⊕	⊖	⊖ stark
α-anti-Allyl-[illegible]	⊖ (~0.3)	⊕			
Sektorregel an C-3 oben	~	⊕	⊕		
Sektorregel an C-[illegible] oben	⊕	⊕	⊕		

4.3.2.5. [c]verknüpfte Thiophenosteroide

Zur Darstellung der Helizität der chromophornahen C-C-Bindungen in den [c]verknüpften heterocyclischen Steroide kann man nicht die in Bild 2o definierte Standardprojektion anwenden.

Projiziert man über die C_2-Achse des Chromophors, so erhält man für die 5β-Produkte 21 und 22 einen A-Ring mit M-Helizität, für die 5α-Verbindungen 19 und 2o, sowie das 5β-[3,4-c] verknüpfte 23 eine P-Helizität. Die 19-Methylgruppe befindet sich jeweils in einer Umgebung, die bei Gültigkeit einer Sektorregel entgegengesetzte Beiträge für die beiden vorliegenden Strukturgruppen ergeben. Man kann deshalb Helizitätsbeiträge mit dem vorliegenden Material nicht von den Sektoranteilen trennen. So ergeben die 5α- und 5β-[2,3-c] verknüpften Thiophene jeweils quasienantiomorphe CD-Kurven.

Bild 25: a Projektion über die C_2-Achse des Thiophenchromophors
b Projektion analog zur Standardprojektion in Bild 2o über den Thiophenring



Eine zusätzliche Methylsubstitution (Verbindungspaar 2o, 22) verkleinert die Cottoneffekte und verschiebt die langwelligen Banden (siehe Kap. 4.3.0. Seite 55, CD-Spektren) hypsochrom.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß [c]verknüpfte Thiophenosteroide mit P-Helizität des Ringes A eine im wesentlichen positive CD-Kurve zwischen 35 und 5o kK ergeben.

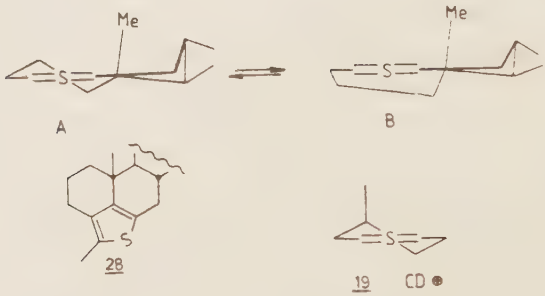
Interessant ist eine Projektion über den Thiophenchromophor analog zu Bild 2o. In Bild 25 sind nur die allylischen C-C-Bindungen eingezeichnet, die in der Projektion hinter den

Thiophenring zu liegen kommen.
Aus dieser Projektion sehen wir, daß es sich bei den allylischen C-C-Bindungen um solche vom ß-anti-Allyltyp (äq) handelt. Ein Vergleich mit der Tabelle 7 lehrt, daß so ein Strukturelement beim 5ß-[2,3-c]verknüpften Thiophen bei den langwelligen Banden I und II sowie bei ~48 kK einen negativen Beitrag zum CD liefern soll. Beim Produkt 21 finden wir tatsächlich in den betreffenden Bereichen einen negativen Cottoneffekt.
Das [3,4-c]verknüpfte 23 besitzt eine zusätzliche ß-axiale-Allyl-C-C-Bindung. Im langwelligen Teil des Spektrums hat diese einen nur sehr schwachen Einfluß. Bei 48 kK verursacht sie einen großen positiven Beitrag zum CD.

4.3.2.6. Temperaturabhängige CD-Spektren der Thiophenosteroide

In der Absicht, heiße Banden oder Konformationsgleichgewichte zu entdecken, wurden von einigen Verbindungen die Tieftemperatur-CD-Spektren aufgenommen. Es konnten keine Temperatureffekte entdeckt werden, außer bei der energiearmen Bande des [6,5,4-2',3',4']verknüpften Thiophens 28. Die Verbindung weist bei Raumtemperatur neben einer starken Bande bei 41.1 kK ($\Delta\epsilon$ +6.82) eine negative Bande bei 37,6 kK ($\Delta\epsilon$ -0.92) auf. Beim sukzessiven Abkühlen in MI-13 (Methylcyclohexan-iso-Pentan 1:3) vergrößerte sich der langwellige Effekt bis auf $\Delta\epsilon$ -1.9 bei -160°C. Das Bandenmaximum verschob sich gleichzeitig hypsochrom nach 37.9 kK. Diese Erscheinung läßt auf ein Konformationsgleichgewicht schließen.
Eine Projektion entlang der C_9-Achse des Thiophenchromophors führt zu den zwei Konformeren in Bild 27.
Ein Konformationsgleichgewicht bei einem verwandten Hexahydrophenanthrensystem wurde schon von [illegible] Hoffmann [illegible] untersucht.

Bild 2?: Konformerengleichgewicht des Thiophensteroides 28



Vergleicht man die Projektion des Konformers A mit der des [c]verknüpften Thiophens 19 und nimmt man an, daß dort die Helizität des Ringes A den CD determiniert, so liegt der Schluß nahe, daß das Konformere A einen stärker positiven CD als das Konformere B im Bereich der energiearmen Bande zeigen sollte, da die Helizitätsbeiträge des A-Ringes (Steroidnomenklatur) beim Übergang zum Konformeren B verschwinden. Treffen alle diese Annahmen zu, so kann man daraus folgern, daß B das energieärmere Konformere darstellt.
Über die Gleichgewichtslage kann ohne weitere Informationen natürlich nichts ausgesagt werden.

4.3.2.7. Furanosteroide, CD-Bande I

Die Bande I in den CD-Spektren der [b]verknüpften Furanosteroide verschiebt sich durch α'-Methylsubstitution am Heterocyclus bathochrom um 1.5 kK, während β'-Methylsubstitution einen schwächeren Einfluß zeigt (Bandenlagen: Typ A 41.2 bis 42.0 kK, Typ B 42.8 bis 43.1 kK, Typ C 42.8 bis 43.7 kK). Aus dem 5'-Methyl-19-nor-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan (43) können wir direkt einen Helizitätsbeitrag von ~+1 für diesen

Substitutionstyp A ablesen. Aus der 19-nor-5α-[3,2-b]Verbindung 45 ergibt sich für Typ C ~+0.5.

Bild 25: Helizitätsbeiträge zur Bande I in Furanosteroiden

α-Helizität des A-Ringes: CD ⊕
Typ A: Δε +[illegible]
Typ C: Δε +0.5

a) Sektorbeiträge zur Bande I in Furanosteroiden des Typs C (vergleiche Bild 22)

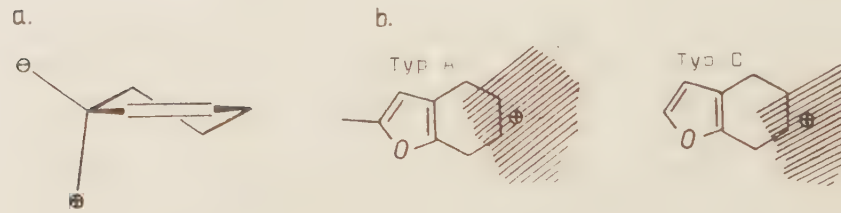
Sektorbeiträge lassen sich am Typ A schwer abschätzen, da sie relativ klein sind. Selbst das Furan 12 kann kein eindeutiges Sektorinkrement liefern, da eine starke Überlappung mit Bande II auftritt.
Für den Substitutionstyp C gestaltet sich das Bild eindeutiger. Zieht man den positiven Helizitätsbeitrag des Ringes A ins Kalkül, so finden wir aus den Spektren der Modelle 1 und 1o an C-3 oberhalb der Furanringebene einen positiven und an C-2 unterhalb der Bezugsebene einen negativen Sektorbeitrag. Ein Vergleich der 5β-Produkte 7 und 13 weist in dieselbe Richtung, die Beiträge sind hier allerdings sehr schwach.
β-anti-Allylhelizitätsbeiträge lassen sich durch paarweisen Vergleich der CD-Spektren von Verbindungen herausfinden, von denen nur eine dieses Strukturelement zusätzlich besitzt (vergleiche Kap. 4.3.2.1.). Es stehen hier dafür die Paare 3 und 46 (β-anti-ax), 1 und 17 (β-anti-äq) und ent-1 (Spiegelbild von 1) bzw. 7 und 16 (β-anti-äq) zur Verfügung.
Ebenso passen die 8'-Methylverbindungen 2, 11 und 18 in das Bild.

4.3.2.8. Furanosteroide, CD-Bande II

Wie auch bei den Thiophenosteroiden entspricht die Bande II dem Maximum im UV-Spektrum. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um einen $\pi \longrightarrow \pi^*$-Übergang, der ein $\vec{m}$ aus einem energetisch benachbarten $\pi \longrightarrow \sigma^*$-Übergang stiehlt. Die Analyse unseres Spektrenmaterials führt uns zu Regeln, die in Bild 29 festgelegt sind (Bandenlage: Typ A 44.1 bis 44.5 kK, Typ B 45.6 bis 46.0 kK, Typ C 45.2 bis 46.2 kK).

Bild 29: a) Helizitätsbeiträge zur Bande II in Furanosteroiden
a-helizitätes des A-Ringes: CD (Typ A) $\Delta\varepsilon$ 0 bis -0.2
(Typ C) + $\Delta\varepsilon$+1.5

b) Sektorbeiträge zur Bande II



Wenn sich die angeregten Zustände im Thiophen- und im entsprechenden Furanchromophor gleichen, wie oben vermutet, so erwartet man auch für die beiden Chromophore analoge Beiträge zum Cottoneffekt. Die abgeleiteten Regeln gleichen sich tatsächlich.

Daß der Helizitätsbeitrag für die α'-methylsubstituierten Furane negativ ist, läßt sich nur indirekt aus dem 19-nor-Derivat 43 ableiten. Es liegt ein noch positives Minimum zwischen zwei positiven Banden vor. Der negative Helizitätsbeitrag folgt aus den positiven Banden in den CD-Spektren der 5β-verknüpften Furanosteroide an dieser Stelle.

Bei der Ableitung der Sektorenbeiträge für C-2 und C-3 be-

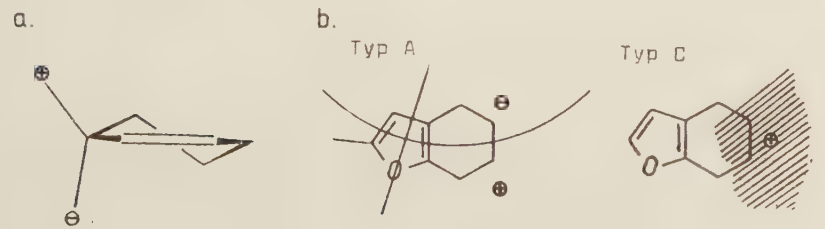
merkt man, daß die Knotenfläche für Furane vom Typ C in der Nähe von C-3 verlaufen muß. Beim Typ A dagegen muß C-3 noch eindeutig in dem selben Sektor wie C-2 sitzen, da das [2,3-b] Produkt 12 einen großen negativen Beitrag durch die 19-Methylgruppe erfährt, 3 dagegen einen positiven.

4.3.2.9. Furanosteroide, CD-Bande III

Auch bei dieser Bande III (Typ A: 46.9 bis 48.0 kK, Typ B: 47.8 bis 48.3 kK, Typ C: 48.5 bis 49.7 kK) zeigt sich, daß der Helizitätsbeitrag der zweiten Sphäre vom Substitutionsmuster am heterocyclischen Ring abhängt. Im Typ C ist er ~+2.5, im Typ A +1. Zieht man das in Betracht, so lassen sich in bewährter Manier die Beiträge der Strukturelemente abschätzen. Man findet abermals eine unterschiedliche Krümmung der orbitalbedingten Knotenfläche bei der Ableitung der Sektorregeln für Furane vom Typ A und Typ C.

Bild 3o: a) Helizitätsbeiträge zur Bande III in Furanosteroiden
p-Helizität des A-Ringes: CD +
Typ A: $\Delta\varepsilon$ +2.9
Typ C: $\Delta\varepsilon$ ~+1

b) Sektorbeiträge zur Bande III



4.3.2.10. Zusammenfassung der Regeln zur Interpretation der CD-Spektren [c]verknüpfter Furanosteroide

Auffällig sind die recht starken Differenzen bei den Regeln, wenn man von einem Substitutionstyp zum anderen übergeht. Zum Beispiel haben in Spektren des Types A Bande I und III jeweils gleiches Vorzeichen, bei den CD-Spektren des Types C immer Bande II und III. Bei Typ B konnte leider der Grundkörper (das 19-nor-Derivat) nicht untersucht werden, so daß eine exakte Analyse schwerer fällt. Die Ergebnisse passen aber ins allgemeine Bild, wenn man Helizitätsbeiträge des A-Ringes annimmt, die ähnlich wie die des Types C sind.

4.3.2.11. [c]verknüpfte Furanosteroide

Die beiden untersuchten Cholestano[2,3-c]furane 14 und 15 ergeben wie die entsprechenden Thiophene in weitgehendem Maße spiegelbildliche CD-Kurven. Die Banden sind im energiearmen Bereich des Spektrums stark ausgeprägt, die Bande III [illegible] schwach.

Erstaunlicherweise findet man beim Vergleich mit den entsprechenden Thiophenspektren im fast gesamten Meßbereich

eine Vorzeichenumkehr. Auch erhält man dadurch bei einer ähnlichen Betrachtung wie sie für Thiophene im Kapitel 4.3.2.5. angestellt wurde, die "falschen" β-anti-Allyl-C-C-Bindungsbeiträge (äc). Wie wir im letzten Kapitel gesehen haben, hängen die Helizitätsbeiträge jedoch stark vom Substitutionstyp ab und eine Vorzeichenumkehr beim Wechsel des Substitutionstypes ist denkbar.
Möglicherweise spielt aber auch eine stark gekrümmte, in sich geschlossene orbitalbedingte Knotenfläche eine entscheidende Rolle (siehe dazu Kap. 4.3.2.).

4.3.2.12. Selenophenosteroide

Die beiden Modellverbindungen 35 und 36 mit dem Selenophenchromophor besitzen einen A-Ring mit P-Helizität. Auch hier sehen wir, daß nicht nur die Helizität der zweiten Sphäre das Vorzeichen des Circulardichroismuses bestimmt, sondern daß ebenfalls Sektorbeiträge bei fast allen Banden berücksichtigt werden müssen. Über die Sektorengrenzen können wir natürlich aufgrund von nur zwei Beispielen noch nichts Genaues aussagen. Die energieärmsten drei Banden weisen aber darauf hin, daß die Sektorgrenze nicht durch die Bindung zwischen C-2 und C-3 läuft. Für die 19-Methylgruppe an C-2 ergibt sich ein stärker negativer (oder weniger stark positiver) Sektorbeitrag als für eine axiale Methylgruppe an C-3.

4.4. CD der Furanosteroide mit einer zusätzlichen Alkoholfunktion

Beeindruckend dokumentiert ein Vergleich der Spektren der

Furanosteroide mit einer Alkoholfunktion am Ring A 4, 5, 52 und 53 mit dem Grundkörper 2 den Einfluß einer OH-Funktion in "allylischer" Position auf den Circulardichroismus des Furanchromophors.

Auch dieser modifizierte Furanchromophor sollte zwischen 40 und 50 kK bis zu drei Cottoneffekte zeigen. Obwohl die OH-Gruppe einen unterschiedlichen Einfluß, abhängig von ihrer Position, auf die Bandenlage haben sollte, darf angenommen werden, daß sich die Reihenfolge der Elektronenübergänge nicht ändert.

Durch Vergleich des Spektrenmaterials wie in Kapitel 4.3.2. beschrieben kann man folgende angenäherte Bandenlagen angeben:

Bande I: 42.5 bis 43.3 kK (235 - 231 nm)
Bande II: 44.8 bis 46.0 kK (223 - 217 nm)
Bande III: 47.3 bis 48.3 kK (211 - 207 nm)

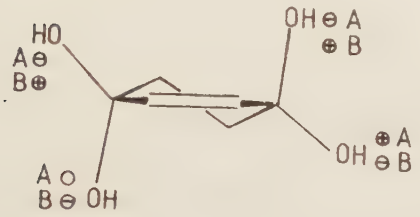
In den Verbindungen 52 und 53 finden wir bei ∿50.5 kK (∿198 nm) eine weitere ausgesprochen starke Bande IV.

Eine detaillierte Analyse jeder einzelnen Bande scheitert an der infolge der im allgemeinen starken Intensitätsvergrößerung der Effekte im Vergleich zum Grundkörper und der damit stärker bemerkbaren Bandenüberlappung. Das Vorzeichen des Inkrementes für die OH-Gruppe ist für die Banden II und III so nicht ableitbar.

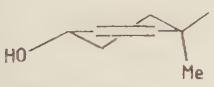
Sinnvoller für praktische Zwecke erscheint es, das Spektrum in einen energiearmen (Bande I, II; 40 bis 45 kK) Teil A und einen energiereicheren Teil B (Bande III, IV; 47 bis 51.3 kK) aufzuspalten. Bestimmt man nun die Vorzeichen der Inkremente für die OH-Substituenten zu den jeweiligen Spektrenteilen, so ergibt sich das folgende Bild 31 (S. 83).

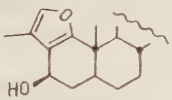
Es wird deutlich, daß eine OH-Gruppe in 6-anti-ax. Position nur einen schwachen Einfluß auf den CD hat, während in allen anderen Positionen die Stellung der OH-Gruppe das Vorzeichen des Circulardichroismusses bestimmt. Daß ein unterschiedliches Substitutionsmuster des Steroidteiles keinen großen Einfluß

Bild 31: Empirische Korrelation des CD-Vorzeichens von 4'-Methylfuranosteroiden mit einer zusätzlichen "allylischen" Alkoholfunktion.
Bandensystem A: 40 -45 kK; B: 47 -51.3 kK
(250-222 nm) (212-195 nm)



auf das Vorzeichen des CD hat, folgt aus einem Vergleich





175

der Spektren von 5 und des [1,2-b]verknüpften Furans 175.[5] Obwohl das Substitutionsmuster völlig verschieden ist, erhält man spiegelbildliche CD-Kurven, wie die obigen Regeln das erfordern.

Veresterung der Alkoholgruppe verändert das Erscheinungsbild der CD-Spektren entscheidend (vergleiche S. 59). Bei den β-Hydroxyfuranosteroiden ändern sich die Kurvenformen nur wenig, die Intensität der Effekte nimmt aber ab. Dagegen kehrt sich das Vorzeichen bei den α-Hydroxyderivaten 52 und 53 im energiearmen Bereich des Spektrums (40 bis 45 kK) nach Veresterung um. Das gilt sowohl bei Veresterung mit Essig- als auch Seneciosäure.
Bei der Beurteilung dieser Phänomene dürfen wir nicht außer acht lassen, daß wir mit der Esterfunktion einen konformativ inhomogenen Substituenten in das Molekül eingeführt haben, der außerdem einen eigenen Chromophor besitzt, der bei ~46.- kK eine Absorption mit einem starken elektrischen Übergangs-

moment verursacht. Nach der Theorie der Excitonanregung müssen geometrisch eng benachbarte Chromophore in Wechselwirkung treten,[129] so daß wir es hier nicht mehr mit dem isolierten Furanchromophor zu tun haben.

4.5. Anwendung auf Naturstoffe

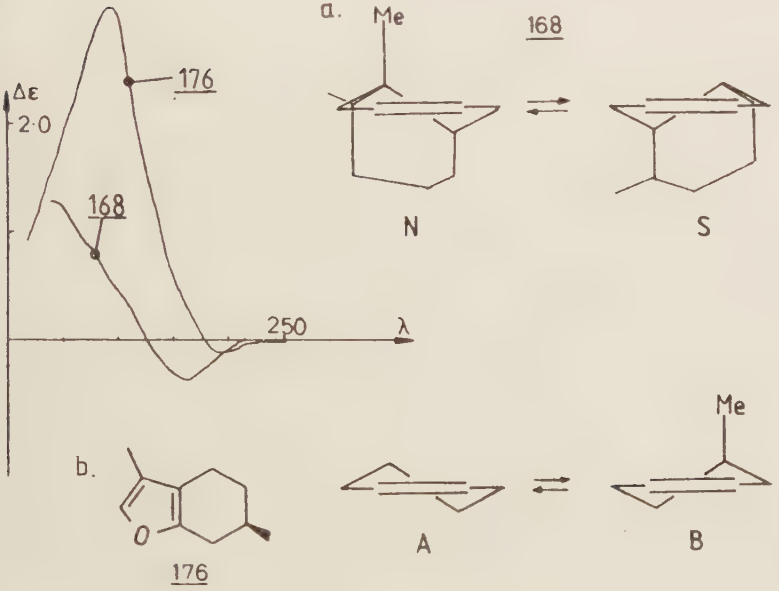
4.5.1. Furanoeremophilan, Menthofuran

Die aus den Modellverbindungen der Cholestanreihe gewonnenen Regeln zur Vorhersage des CD chiraler Furanderivate sollen an einigen Beispielen aus der Terpenreihe getestet werden. Als einfachster Vertreter der Sesquiterpenoide mit Furanchromophor ist das Furanoeremophilan 168 (Bild 1, S.1) [1a] anzusehen. Die Verbindung besitzt zwei energiearme Halbsesselkonformationen.
Aus Tabelle 8 (Kap. 4.3.2.1o.) erfahren wir, daß das steroidale Konformere S zwischen 2oo und 25o nm (5o bis 4o kK) einen negativen Helizitätsbeitrag liefern sollte. Auch die axiale Bindung an C-3 gibt einen negativen Sektorbeitrag für die Banden I und III. Das Konformere S sollte daher über den gesamten Meßbereich eine negative CD-Kurve ergeben. Die nichtsteroidale Konformation N ergibt für alle drei Banden einen positiven Helizitätsbeitrag. Dagegen liegt die axiale C-C-Bindung an C-2 in allen Fällen in einem negativen Sektor. Der positive Sektorbeitrag einer Methylgruppe an C-3 wirkt bei den Banden I und III in die entgegengesetzte Richtung. Wie auch bei den Steroidmodellverbindungen, siehe z.B. 1o kann der negative Sektorbeitrag einer Methylgruppe unter Umständen einen positiven Helizitätsanteil überspielen. Das experimentelle CD-Spektrum läßt sich daher gut mit der nichtsteroidalen Konformeren N vereinbaren. Demnach läßt

Bild 32: a) Konformerengleichgewicht des Furanoeremophilans 168

Bc. I 232 nm Δε -0.45
II 219 nm +0.35
III 209 nm +1.25

b) Konformerengleichgewicht des Menthofurans 176



es sich nicht ohne weiteres sagen, in welchem Maß das Konformere S am Gleichgewicht beteiligt ist. An Molekülmodellen kann man in erster Näherung keine Bevorzugung einer Konformation feststellen. Takahashi et al. [98] gelang es nicht, mit temperaturvariabler ^{13}CMR-Spektroskopie ein bevorzugtes Konformere des Furanoeremophilans nachzuweisen.

Eine eindeutige Aussage läßt sich auch beim (+)-Menthofuran 176 treffen. Wie man aus Konformationsanalysen weiß, sollte das Molekül die Konformation mit äquatorialer Methylgruppe bevorzugen. Die M-Helizität des Konformeren S sollte zumindestens in einer der drei CD-Banden einen negativen Cotton-

effekt bewirken, obwohl die Methylgruppe in 8 jeweils einen positiven Sektorbeitrag gibt. Man kann also davon ausgehen, daß das Konformere A den CD bestimmt.
Die CD-Kurve gleicht der von 45 mit der fixierten Konformation A.

4.5.2. 9-Hydroxyfuranoeremophilan, Furanopetasin

Aus den in der Einleitung beschriebenen Gründen blieb trotz Einsatzes der PMR-Spektroskopie die Konfiguration der Hydroxylgruppe des 9-Hydroxyfuranoeremophilans 169 und des Furanopetasins 170 lange Zeit ungeklärt.
Wie schon in den letzten Beispielen, muß man die Flexibilität des cisverknüpften Ringsystems berücksichtigen. Im Bild 34 sind die Standardprojektionen für die Halbsesselkonformeren der beiden epimeren 9-Hydroxyfuranoeremophilane 169 und 177 aufgezeichnet. Sieht man von den unterschiedlichen Substitutionsmustern des Cyclohexenringes ab (siehe dazu Kap. 4.4.), dann sollte der CD der steroidalen Konformation von 169 dem des Spiegelbildes von 52 (ent-52) und der der nichtsteroidalen Konformation N dem des Furanosteroids 53 entsprechen.
Analog gilt für den CD von 177, daß der der steroidalen Konformation S dem des Enantiomeren von 53 (ent-53) und der der nichtsteroidalen N dem des Furanosteroids 52 gleichen sollte.

Vergleicht man die erwarteten CD-Kurven (skizziert im Bild 34 unter der jeweiligen Konformation) mit den experimentellen Spektren des Naturstoffes 169 und seines Epimeren 177 (Bild 33), so kann das CD-Spektrum mit dem langwelligen negativen Cottoneffekt und dem kürzerwellig positiven nur dem 9β-Hydroxyfuranoeremophilan (169) zugeordnet werden, während die CD-Kurve mit den entgegengesetzten Vorzeichen zur 9α-Konfi-

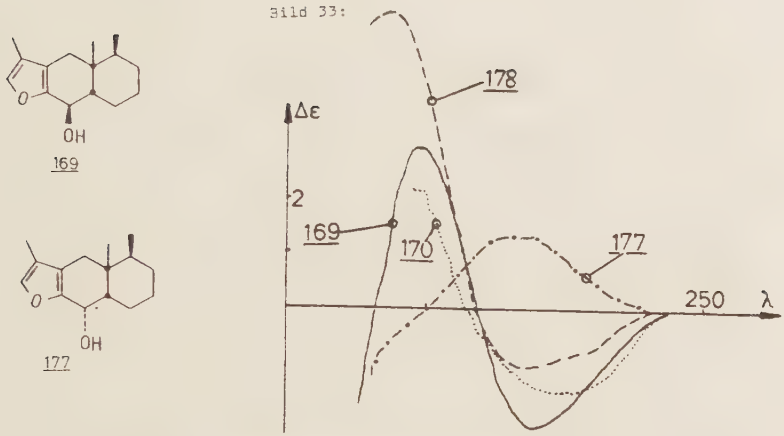
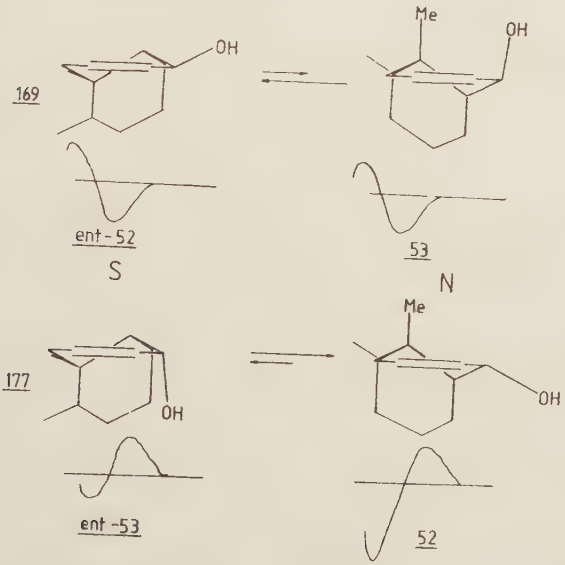


Bild 34: Konfigurationszuordnung des 9-Hydroxyfuranoeremophilans



guration gehören muß.

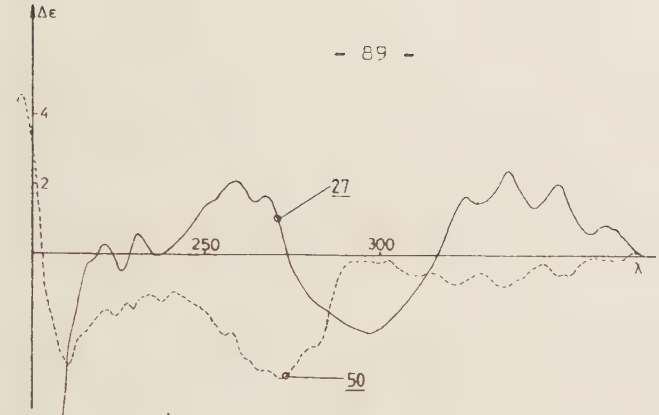
In diesem Sonderfall -beide erwartete Konformere ergeben ähnliche CD-Kurven- gelingt es also durch die CD-Spektroskopie die β-Konfiguration der Hydroxylgruppe in dem konfor-

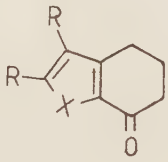
mativ flexiblen natürlichen 9-Hydroxyfuranoeremophilan aufzuklären, ohne daß eine unabhängige Konformationsanalyse vorliegt. Eine Aussage über die Lage des Konformationsgleichgewicht ist somit aus den CD-Spektren nicht möglich.

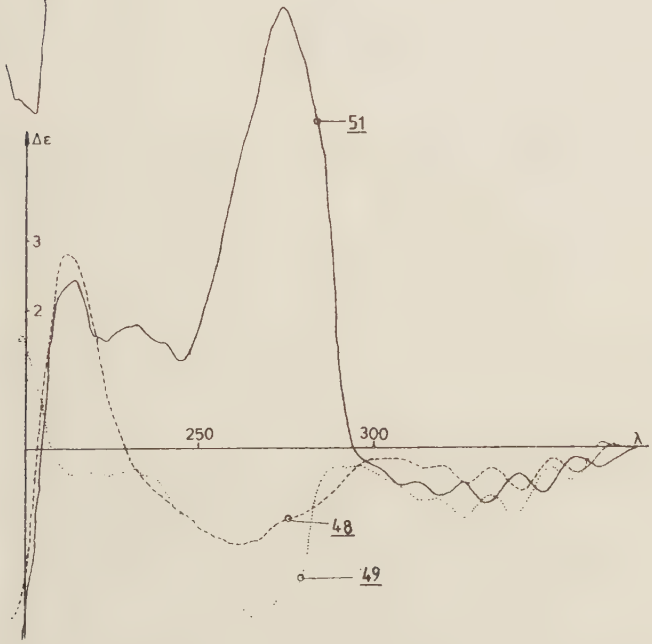
Furanopetasin 17o (Bild 1) besitzt zusätzlich zur 9β-Hydroxylgruppe eine 2β-Angeloyloxyfunktion. Die Substituenten fixieren durch ihre bevorzugte äquatoriale Stellung das System in der steroidalen Konformation. Die CD-Kurve sollte der von 16g gleichen, was experimentell bestätigt wird. Auch das entsprechende Diol Furanopetasol 17g zeigt ein ähnliches CD-Spektrum (Bild 33). Anders als bei den im Kapitel 4.4. beschriebenen steroidalen Estern, kann man die Wechselwirkung des Ester- mit dem Furanchromophor aufgrund des geometrischen Abstandes vernachlässigen.

4.6. Ketone

In den CD-Spektren der Furano- bzw. Thiophenosteroide mit einer zusätzlichen Ketofunktion treten zwischen 36o und 19o nm bis zu vier deutliche Cottoneffekte auf. Die längstwellige CD-Bande bei 36o bis 3oo nm ist dem $n \longrightarrow \pi_5^*$-Übergang zuzuordnen, der ähnliche Symmetrieeigenschaften aufweisen sollte wie der entsprechende $n \longrightarrow \pi_3^*$-Übergang, die R-Bande, in α,β-ungesättigten Ketonen. Die R-Bande besitzt jeweils eine ausgeprägte Feinstruktur. Die 4-Oxoverbindungen 48, 49 und 5o zeigen eine zusätzliche positive Vorbande ($\Delta\epsilon$ +o.o2 bis +o.1). Diese Vorbande fehlt bei 51 und 27. Vorausgesetzt man kann die Regeln für konjugierte Enone [11o] auf die hier betrachteten Systeme anwenden, so führt eine Konformationsanalyse an Molekülmodellen für 48, 49 und 5o zu dem Bild 35. Man sieht, daß die beiden gezeichneten energieärmsten Konformeren einen Cottoneffekt mit entgegengesetztem Vorzeichen liefern sollten. Die Experimente zeigen nun, daß das

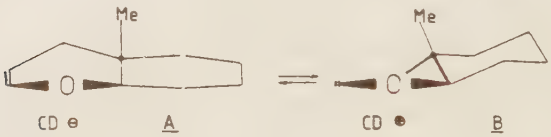

Δε
4
2
250
300
λ
27
50


R
R
X
O


Δε
3
2
250
300
λ
51
48
49

Sofakonformere A den CD der R-Bande bestimmt. Daß das Halbsofakonformere B mit nahezu planarerem Chromophor im Gleichgewicht vorliegt, zeigt die positive Vorbande. Über die Lage der Konformationsgleichgewichte kann natürlich keine Aussage gemacht werden, solange über die Stärke der Cottoneffekte der "reinen" Konformeren keine Information zugänglich ist.

Bild 35: Konformationsgleichgewicht von 49 mit den zu erwartenden CD-Vorzeichen des $n \longrightarrow \pi^*$-Überganges
(Projektion über den Carbonylsauerstoff zum Carbonylkohlenstoff)
Der Furanring ist durch eine Doppelbindung angedeutet.



Diese Situation erinnert an die von R. Grosser [5] untersuchten Konformationsgleichgewichte bei den β-oxosubstituierten Furanen. Dort wurde das Gleichgewicht des Ketons 6 durch Temperaturerniedrigung verschoben. Die Vorbande verschwand beim Abkühlen auf -150°C und gleichzeitig wuchs das $\Delta\epsilon$ der negativen R-Bande um 50%.
Ergänzend sei der negative Cottoneffekt des 5α-Cholest-2-en-4-ons ($\Delta\epsilon$ -2) bei 320 nm erwähnt. Es zeigt sich auch hier, daß die chirale erste Sphäre den Cottoneffekt bestimmt.[129] Eine ähnliche Konformationsanalyse an Molekülmodellen von 51 bzw. 27 ergibt für die jeweils wahrscheinlichen Sofa- bzw. Halbsofakonformeren Cottoneffekte mit gleichem Vorzeichen, so daß hier das Fehlen einer Vorbande nicht überrascht und das Konformationsgleichgewicht nicht auf den ersten Blick auf das CD-Spektrum erkennbar ist.

Im CD-Spektrum des tetrasubstituierten Thiophens 27 tritt dann bei 296 nm ein negativer Cottoneffekt ($\Delta\epsilon$ -2.0) auf, der einer recht schwachen UV-Absorption (ϵ 2400) entspricht. 51 ergibt einen stark positiven CD ($\Delta\epsilon$ +6.4) bei 274 nm.

In den Spektren der [3,2-b]verknüpften 4-Oxoheterocyclen findet man bei 27o nm einen negativen Cottoneffekt ($\Delta\epsilon$ -1.3 bis -3.5). In diesem Bereich erscheint in den UV-Spektren die längstwellige $\pi \longrightarrow \pi^*$-Absorption mit einem $\epsilon > 10^4$. Die gemessenen UV-Daten stimmen gut mit den von Dahlmann [142] an ähnlichen Systemen gefundenen überein.

Erwähnt sei, daß Sorm et al [143] bei der aus Pflanzenmaterial isolierten Furanoketonen eine Abhängigkeit des Vorzeichens des längstwelligen $\pi \longrightarrow \pi^*$-Cottoneffektes von der Ringverknüpfung beschrieben. Alle trans-annellierten 9-Oxofuranoeremophilanderivate zeigen einen negativen CD im Bereich von 26o nm. Dagegen ist der CD an dieser Stelle in allen untersuchten cis-Derivaten positiv.
Ein Vergleich der Furanosteroide mit 1-Oxofunktion mit denen mit einer 4-Oxofunktion zeigt, daß bei 27o nm Cottoneffekte mit zueinander entgegengesetztem Vorzeichen gefunden werden. Das kann nicht verwundern, weil man mit dem 4-Oxoderivat ein formal konjugiertes Dienonsystem mit einem formal gekreuzt konjugierten Dienonchromophor in der 1-Oxoverbindung vergleicht. Auch die Verschiebung der UV-Maxima ($\lambda_{max} \sim 255$ nm in 1-Oxoderivaten, 274 nm in 4-Oxoverbindungen) spiegelt die elektronischen Verschiedenheiten der Chromophore wider. Eine weitergehende Diskussion würde erfordern, daß die energetische Reihenfolge der Molekülorbitale in diesen Systemen genau bekannt wäre .

5. Zusammenfassung

Es wurden die Synthesen einer Reihe von steroidalen Modellverbindungen für die Untersuchung des Circulardichroismuses der fünfgliedrigen Heterocyclen Furan, Thiophen und Selenophen durchgeführt. Die Synthesewege wurden so gewählt, daß regiochemisch einheitliche, vorhersehbare Produkte entstanden. Eine neue Methode zur Darstellung steroidaler Selenophenderivate wurde entwickelt. (Kap.2)

Die CD-Spektren der Furano-, Thiopheno- und Selenopheno-steroide ergeben in dem Bereich von 37 bis 50 kK mindestens drei, vier bzw. fünf Cottoneffekte.
Durch die starke Bandenüberlappung ist es nicht möglich, eine eindeutige Bandenzuordnung durch Vergleich mit den theoretischen Arbeiten über die Reihenfolge der Molekülorbitale durchzuführen. Auch eine Zerlegung der CD-Kurven in Gaussfunktionen verschafft aus prinzipiellen Gründen kein klares Bild.

Der CD der heterocyclischen Steroide hängt von deren Substitutionsmuster ab. Es wurden empirische Regeln zur Korrelation von Molekülstruktur und CD ausgearbeitet (Kapitel 4.3.). Beiträge der dritten Sphäre spielen eine große Rolle. Es müssen also bei der Ableitung empirischer Interpretationsregeln Sektorbeiträge zum CD berücksichtigt werden.

Es gelang, auf empirischer Basis die CD-Kurvenform mit den Strukturen der mit einer zusätzlichen Hydroxylgruppe substituierter Furanosteroide zu korrelieren.
Durch Anwendung dieser Regel wurde die Konfiguration des natürlichen 9β-Hydroxyfuroeremophilans eindeutig bestimmt. Es handelt sich hierbei um den seltenen Fall, daß ein konformativ flexibles System für beide Konformere einen ähnlichen CD ergeben sollte. Dadurch konnte der Circulardichroismus zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eingesetzt werden, ohne daß etwas über die Lage des Konformationsgleichgewichtes bekannt war.

6. Experimenteller Teil

6.1. Vorbemerkungen

Alle Reaktionen mit metallorganischen Reagenzien wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß ausgeführt.[105]
Die dafür benötigten Lösemittel, THF und Diethylether, wurden unmittelbar vor ihrem Einsatz von $LiAlH_4$ abdestilliert. Diisopropylamin, Allylbromid, HMPT bzw. TMEDA wurde über CaH_2 oder über einer Blei-Natrium-Legierung "dri-Na" getrocknet und anschließend destilliert.
Die eingesetzte n-Butyllithiumlösung war ein kommerziell erhältliches Produkt und hatte eine Konzentration von 15% in Hexan. Die Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) wurde jeweils frisch hergestellt, indem man die kommerziell erhaltene n-Butyllithiumlösung und eine etwa 5 prozentige Lösung von Diisopropylamin in THF bei -5 bis $-10^{\circ}C$ im Verhältnis 1:1 umsetzte und die klare, farblose Lösung bei dieser Temperatur 15 min nachrührte.
Zur Dünnschichtchromatographie wurden Dsc-Aluminiumfolien, beschichtet mit Kieselgel 60, F_{254}, der Fa. Merck benutzt.
Bei der Aufarbeitung des Reaktionsproduktes diente normalerweise Magnesiumsulfat als Trocknungsmittel.
DSC-Platten wurden zur Anfärbung mit Cersulfat-Molybdatophosphorsäure und mit Chromschwefelsäure besprüht.[106]
Die präparative Säulenchromatographie wurde an Kieselgel der Korngröße 0.06-0.2 mm (Fa. Hermann, Köln), oder in schwierigen Fällen an Lobar-Fertigsäulen, Lichroprep Si 60 (40-63 µm) (Fa. Merck) mit Petrolether-Aceton- oder Petrolether-Essigsäureethylester (PE - EE) Laufmittelgemischen durchgeführt.
Die Furanosteroide mußten unter Schutzgas gehandhabt werden, da andernfalls schnell Autoxidation eintrat.
Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.
Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler Heizblockmikroskop gemessen und unkorrigiert angegeben.

Die quantitativen C,H,S-Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium der Abteilung für Anorganische Chemie II an der Ruhr-Universität Bochum bestimmt.
Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte,wenn nicht anders angemerkt,in Chloroform, die Bandenlage ist in cm^{-1} aufgeführt. PMR-Spektren wurden, falls nicht anders angegeben, bei 60 MHz in $CDCl_3$, ^{13}CMR-Spektren an einem Bruker WH-250 Gerät bei 58.7 kG (62.86 MHz) in $CDCl_3$ mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Die chemische Verschiebung ist in der δ-Skala in ppm angegeben. $W_{1/2}$ bedeutet: Halbwertbreite.
UV-Spektren wurden an einem Spektrometer Duospac 203 der Fa. Jobin-Yvon erhalten, Bandenlage in nm. In Klammern ist jeweils der Extinktionskoeffizient ϵ mit der Einheit $1000cm^2/Mol$ zugefügt.
Der Dichrograph Mark III der Fa. Jouan-Jobin-Yvon mit angeschlossenem PDP-8 Computer diente zur Anfertigung der CD-Spektren. Die Konzentration der Proben lag bei ca. 1mg/ml, die Schichtdicke der Küvetten bei 0.02 bis 2.00 cm.
Die Spektren werden durch die Bandenlage λ in nm und $\Delta\epsilon$ in l/mol·cm beschrieben.

6.2. Versuchsbeschreibungen

(3) 5'-Methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

Ringschluß wie unter 46 angegeben.
Physikalische Eigenschaften: siehe Lit.[5)]
^{13}CMR: 149.7, 147.2, 116.4, 106.8, 56.4, 56.3, 53.8, 42.7, 42.5, 40.0, 39.5, 36.8, 36.5, 36.2, 35.8, 35.7, 31.8, 29.2, 28.3, 28.0, 27.8, 24.3, 23.9, 22.8, 22.6, 21.3, 18.7, 13.6, 12.0, 11.6

(19) 5α-Cholestano[3,2-c]thiophen

67 mg (0.143 mmol) der Säure 7o wurde mit 101 mg Kupferpulver in 0.5 ml Chinolin 15 min auf 200°C erhitzt.
Chromatographie des Reaktionsgemisches an Kieselgel (Laufmittel: PE) ergab 55 mg (90%) 19.
Schmp.: 103 - 104°C (Aceton)
PMR (CCl_4): 6.73 (2H,s, $W_{1/2}$~3Hz, 2'-H und 5'-H), 0.73 (19-CH_3), 0.68 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1245, 860
MS: 426 (100%)M^+, 316 (21%), 286 (29%), 271 (38%), 110 (63%)
CD (Acetonitril): 245.2 (+1.580), 209.0 (+4.207)
UV (Acetonitril): 255 (sh), 246 (7200), 240 (sh)

$C_{29}H_{46}S$	ber.:	C	81.62	H	10.87	S	7.51
	gef.:		81.3		10.8		7.5

(20) 2'-Methyl-5α-cholestano[3,2-c]thiophen

Zu 261 mg (1.96 mmol) Aluminiumchlorid, suspendiert in 10 ml trockenem Diethylether wurde unter Feuchtigkeitsausschluß eine Lösung von 56.6 mg (1.49 mmol) Lithiumalanat in 10 ml Ether getropft. Die Mischung wurde 20 min bei Rt gerührt. Dann wurde 82 mg (0.174 mmol) der Säure 7o zugegeben. Es wurde 3 h refluxiert. Überschüssiges Reduktionsmittel wurde unter Eiskühlung mit 0.3 ml Essigsäureethylester zersetzt und anschließend hydrolysiert. Die ausgefallenen Aluminiumsalze wurden mit verdünnter Salzsäure gelöst, die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am RV eingedampft. Der farblose, kristalline Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel: PE) gereinigt.
Ausbeute: 64.6 mg (84%)
Schmp.: 145 - 146°C (Ethanol)

PMR (CCl_4): 6.28 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 2.18 (s, 2'-CH_3),
o.76 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)
MS: 44o (1oo%)M^+, 124 (39%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 244.9 (+1.32o), 241.8 (+1.32o), 218 (-o.26o),
2o9.1 (+1.21o), 198.3 (+1.?87)
UV (i-Oktan): 253 (sh), 244 (74oo)

$C_{3o}H_{48}S$						
	ber.:	C 81.75	H 1o.98	S 7.27
	gef.:	81.5	1o.8	7.5

(21) 5ß-Cholestano[2,3-c]thiophen

65 mg (o.138 mmol) der Säure 71 wurde wie für 19 beschrieben decarboxyliert.
Ausbeute: 49 mg (83%) Schmp.: 146 - 147°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 6.6o (m,2H, 2'-H und 5'-H), 1.1o (19-CH_3),
o.64 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 17oo, 14oo, 855
MS: 426 (6o%)M^+, 316 (24%), 315 (1oo%), 112 (1oo%)
CD (i-Oktan): 247.8 (-2.853), 228.2 (-1.22o),225.6 (-1.26o)
2o7.3 (-8.2oo)
UV (i-Oktan): 256 (sh), 246 (63oo), 24o (sh)

(22) 2'-Methyl-5ß-cholestano[3,2-c]thiophen

Wie für 2o beschrieben wurde 48.9 mg (o.1o4 mmol) der Säure 71 reduziert.
Ausbeute: 37.1 mg (81%) Schmp.: 122 - 123°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 6.33 (s,$W_{1/2}$~4Hz, 5'-H), 2,25 (s, 2'-CH_3),
1.o5 (19-CH_3), o.63 (18-CH_3)
MS: 44o (1oo%)M^+, 315 (42%), 124 (71%)

CD (i-Oktan): 242.5 (-1.75o), 239.4 (-1.72o), 236.7 (-1.7oo), 231.4 (-1.43o), 218.8 (-o.61o), 215.o (-o.79o), 211.6 (-1.o9o), 197.8 (-4.o13)
UV (i-Oktan): 254 (sh), 244 (68oo), 239 (sh)

(23) 5ß-Cholestano[3,4-c]thiophen

Die Säure 79, 157 mg (o.333 mmol), wurde wie bei 19 beschrieben decarboxyliert.
Ausbeute: 115 mg (81%) Schmp.: 94 - 95°C (MeOH-Et_2O)
PMR (CCl_4): 6.6o (2H,m, 2'-H, 5'-H), 1.o7 (19-CH_3), o.64 (18-CH_3)
MS: 426 (1oo%)M^+, 411 (11%), 286 (28%), 271 (5o%), 151 (93%)
CD (i-Oktan): 256 (+1.84o), 248 (+2.54o), 23o.5 (+o.48o), 2o7.8 (+14.34)
UV (i-Oktan): 255 (sh), 247 (67oo), 24o (sh)

(24) 5ß-Cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

Die Decarboxylierung von 75 mg (o.16o mmol) der Carbonsäure 76 wurde wie bei 19 beschrieben durchgeführt.
Ausbeute: 31 mg (46%) Schmp.: 129 - 131°C (EtOH-Et_2O)
PMR (CCl_4):6.96 (d, J=5.4Hz, 5'-H), 6.75 (d, J=5.4Hz, 4'-H), 1.o8 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)
MS: 426 (1oo%)M^+, 411 (5%), 286 (1o%), 271 (13%)
CD: (i-Oktan): 216.1 (-4.7o7), 196.2 (+7.18o)
UV (i-Oktan): 244 (sh), 234 (5600)

(25) 4'-Methyl-5β-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

Eine Lösung von 29o mg des rohen 1,4-Dicarbonylsteroidderivats 86 in 17o ml absolutem Ethanol und 1o ml Dichlormethan wurde bei -6o°C gleichzeitig mit H_2S- und HCl-Gas gesättigt. Es wurde 1 h bei -2o°C gerührt. Dünnschichtchromatographisch ließen sich Thiophen 25 (R_f~o.8 in PE) und Furan 18 (R_f~o.7)[5] neben polareren Beiprodukten nachweisen. Das Lösemittel wurde im WV abdestilliert. Der Rückstand wurde mit $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Es wurde filtriert, eingedampft und säulenchromatographisch (Eluens: PE) aufgetrennt.

Furanderivat 18: 67 mg
Schmp.: 76 - 78°C (MeOH-Et_2O), Lit.[5] 75-8o°C

Thiophenderivat 25: 99 mg (30% über 2 Stufen)
Schmp.: 115 - 116°C (Methanol-Ether)
PMR (CCl_4): 6.51 (s, 5'-H), 2.o3 (s, 4'-CH_3), 1.o5 (19-CH_3), o.63 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 161o, 1o2o, 94o
MS: 44o (1oo%)M^+, 425 (42%), 3oo (4%), 285 (8%)
CD (i-Oktan): 241.9 (+2.613), 2o3.4 (+6.14o), 2oo.1 (+5.98o) 196.1 (+7.o33)
UV (i-Oktan): 25o (sh), 238 (63oo)

(26) 5'-Methyl-5α-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

Die Lösung von 21o mg (o.474 mmol) 91 in 16o ml abs. Ethanol und 1o ml Methylenchlorid wurde bei -6o°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Bei -1o°C wurde dann simultan H_2S und trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das Produkt fiel aus der

farblosen Lösung aus. Nach 2 h erwärmte man eine weitere Stunde zum Sieden. Die flüchtigen Bestandteile wurden im WV abdestilliert, der Rückstand mit einer $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen und getrocknet. Filtration, Eindampfen und Säulenchromatographie (Laufmittel: PE) ergab 141 mg (67%) des Thiophens 26.

Schmp.: 133 - 134°C (Aceton oder Methanol-Diethylether)

PMR: 6.29 (s, $W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 2.32 (s, $W_{1/2}$~3Hz, 5'-CH_3), 0.75 (19-CH_3), 0.66 (18-CH_3)

IR: 1600, 1120, 830

MS: 440 (2%)M^+, 359 (100%), 312 (17%), 285 (19%)

CD (i-Oktan): 252.0 (+3.140), 224.1 (-4.960), 221,8 (-4.833), 208.3 (+4.747), 196.2 (-16.24), 188.4 (+1.660)

UV (i-Oktan): 251 (sh), 238 (5100)

(27) 5'-Methyl-3-oxocholest-5-eno[6,5,4-2',3',4']thiophen

5.0 g (10.9 mmol) 6α-Acetylthiocholest-4-en-3-on (94) wurde in 200 ml Toluol gelöst und 30 min mit 0.71 g (29.6 mmol) Natriumhydrid (80 proz. in Mineralöl; durch Waschen mit trockenem Pentan wurde das anhaftende Mineralöl entfernt) refluxiert. Unter Eiskühlung wurde die überschüssige Base vorsichtig hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Schicht ausgeethert. Die organischen Lösungen wurden mit verdünnter Salzsäure gewaschen und nach Neutralisation mit $NaHCO_3$ und Wasser getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: PE-Aceton 15:1). Das Produkt 27 wurde aus Methanol-Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.94 g (40%)

Schmp.: 125 - 126°C Lit.[35]: 131 - 132°C

PMR: 2.67 (s, 5'-CH_3), 1.14 (19-CH_3), o.74 (18-CH_3)
IR: (CCl_4) 167o (C=O), 157o, 149o, 95o
MS: 44o (1oo%)M^+, 425 (14%)
CD (i-Oktan): 366.o (+o.86o), 351.o (+2.o6o), 336.o (+2.4oo)
323.8 (+1.72o), 296.6 (-2.32o), 268.o (+1.647), 257.6
(+2.12o), 229.8(+o.48o), 224.8 (-o.56o), 2o1.6 (-16.4o)
UV (i-Oktan): 295 (246o), 265 (1o63o), 26o (1o235),
226 (125oo), 22o (1296o),
Lit.[35]: (Nujol) 3o5 (228o), 269 (1147o), 221 (1263o)

(28) 5'-Methylcholest-5-eno[6,5,4-2',3',4']thiophen

134 mg (o.3o4 mmol) des Ketons 27 wurde wie unter 2o beschrieben mit Lithiumalanat-Aluminiumtrichlorid reduziert. Nach Umkristallisation aus Aceton-Methanol resultierten 113 mg (87%) 28.
Schmp.: 94 - 95°C Lit.[35]: 95 - 96°C
PMR (25o MHz): 2.81 (dd,1H, $J_{7,7}$=16.6Hz,$J_{7\beta,8\beta}$=6.3Hz, 7β-H),
2.64 (m,1H, 3β-H), 2.24 (s,5'-CH_3), 1.o8 (s, 19-CH_3),
o.73 (s, 18-CH_3)
IR: 171o, 98o, 94o
MS: 426 (1oo%)M^+, 411 (98%), 178 (36%)
CD (i-Oktan): 266.o (-o.92o), 243.3 (+6.82o), 219.2 (-4.54o)
211.6 (-3.6oo), 2o6.7 (-4.o2o), 2o3.1 (-4.1oo),
199.2 (-4.42o), 187.o (-9.3oo)
UV (i-Oktan): 243 (83oo)
Lit.[35]: 246 (887o) (Ethanol)

(3o) 5'-Methylcholesta-2,5-dieno[6,5,4-2',3',4']thiophen

840 mg (1.91 mmol) des Ketons 27 wurde bei Rt in 10 ml Methanol und 25 ml Dioxan mit 377 mg (9.98 mmol) Natriumtetrahydridoboranat reduziert. Nach 15 min war das Keton vollständig zu den epimeren Alkoholen 29 umgesetzt. (DSC-Kontrolle: PE-Aceton 10:1). Der Ansatz wurde in 100 ml Wasser gegossen und ausgeethert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am RV eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert (Laufmittel: PE-Aceton 15:1). Dabei wurde als einziges Produkt das Olefin 3o isoliert.

Ausbeute: 678 mg (84%)

Schmp.: 89 - 90°C (Aceton-Methanol)

PMR (CCl_4): 6.96 und 6.54 - 6.24 (m, AB-Teil eines ABMN-Systems, J_{AB}~9Hz, J_{AM}~2Hz, olefinische Protonen), 2.07 (s, 5'-CH_3), 0.93 (19-CH_3), 0.71 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 3030 (=C-H), 1720, 1670, 1610, 875

MS: 424 (66%), 409 (100%), 161 (52%)

CD (i-Oktan): 264.8 (-4.360), 241.6 (+3.093), 233.0 (+4.557) 207.6 (-3.987)

UV (i-Oktan): 267 (12560), 246 (10180), 237 (9350) 230 (7800), 210 (6570)

(31) 5α-Cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

2.4 g des rohen 101 wurde wie unter 26 beschrieben in 220 ml absolutem Ethanol und 20 ml Methylenchlorid zum Thiophenderivat 31 umgesetzt.

Ausbeute: 330 mg (14% über 2 Stufen)

Schmp.: 108 - 109°C (Aceton)

PMR (80 MHz): 7.01 (d, J_{AB}=5Hz plus Feinaufspaltung, 5'-H), 6.70 (d, J_{AB}=5Hz, 4'-H), 0.77 (19-CH_3), 0.69 (18-CH_3)

(CCl_4): 6.96, 6.5o, o.77, o.69
IR: 1645, 1585, 84o
MS: 426 (59%)M^+, 271 (5%), 11o (1oo%) RDA-Fragment
CD (Acetonitril): 258.5 (-o.243), 235.o (+1.58o), 231.8 (+1.567), 212.o (-2.o9o), 194.2 (+6.o9o), 193.8 (+6.11o)
(i-Oktan): 25o (+o.35), 233 (+2.3o), 212 (-2.2o) 193 (+7.oo)
UV (i-Oktan): 245 (sh), 232 (64oo)

$C_{29}H_{46}S$	ber.	C	81.62	H	1o.87	S	7.51
	gef.		81.3		1o.8		7.5

(32) 5'-Methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

Ringschluß: siehe 26
Einwaage: 28o mg (o.632 mmol)
Ausbeute: 246 mg (88%)
Schmp.: 138 - 139°C (Aceton)
PMR (25o MHz): 6.37 (s, 4'-H), 2.39 (s, 5'-CH_3), o.766 (s, 19-CH_3), o.672 (s, 18-CH_3)
IR: 16oo, 118o, 825
MS: 44o (77%)M^+, 124 (1oo%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 238.6 (+1.787), 235.2 (+1.82o), 21o.5 (-1.o9o) 196.7 (+3.113), 184.5 (-1.717)
UV (i-Oktan): 254 (sh), 236 (77oo)

(33) 4'-Methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

192 mg (21% über 2 Stufen) des Thiophens 33 konnte durch Umsetzung von 8o2 mg (1.81 mmol) 1o2 mit H_2S und HCl (siehe 26) erhalten werden.
Schmp.: 121 - 122°C (Methanol-Diethylether)

PMR (CCl_4): 6.54 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 2.o3 (s, 4'-CH_3), o.76 (19-CH_3), o.67 (18-CH_3)
MS: 44o (1oo%)M^+, 124 (28%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 241.2 (+3.o5o), 219.5 (-1.63o), 2o6.3 (+o.38o) 2o3.3 (+o.34o), 196.o (-3.773)
UV (i-Oktan): 25o (sh), 238 (69oo)

$C_{3o}H_{48}S$	ber.:	C	81.75	H	1o.98	S	7.27
	gef.:		81.6		1o.8		7.5

(35) 5'-Methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]selenophen

3.o g graues Selen und 3.8 g Natriumtetrahydridoboranat wurde unter Argon bei 0°C innerhalb von 2o min mit 15o ml absolutem Ethanol versetzt. Zu Beginn trat eine heftige, unter Rauchentwicklung stattfindene Reaktion ein. Die anfangs schwarze Mischung hellte sich allmählich auf. Man rührte 1 h bei Rt nach. Die so hergestellte Lösung von Natriumhydrogenselenid wurde auf -6o°C gekühlt und mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Dabei fiel Natriumchlorid aus. Nach 3o min setzte man dem Gemisch 658 mg (1.49 mmol) des 1,4-Diketons 1o3 in 1o ml Dichlormethan zu, rührte unter Lichtabschluß 1 h bei -4o°C und 3 h unter Erwärmung auf Rt. Dann wurden die flüchtigen Bestandteile im WV abdestilliert, der Rückstand wurde in Ether aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration, Eindampfen am RV und Chromatographie an Kieselgel (Eluens: PE) erhielt man 391 mg (54%) des Selenophenderivates 35. Man kristallisierte aus Ethanol-Aceton (3:1) unter Luft- und Lichtausschluß um.
Schmp.: 136 - 137°C (Ethanol-Aceton)
PMR: 6.41 (s,$W_{1/2}$~4Hz, 4'-H), 2.44 (s,$W_{1/2}$=4Hz, 5'-CH_3), o.78 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 144o, 96o
MS: 486 (1oo%)M^+, 172 (67%) C_7H_8Se (RDA-Fragment), [99]

CD (i-Oktan): 256.6 (+2.26o), 254.8 (+2.26o), 237.2 (-o.39o)
223.7 (+1.o9o), 213.2 (-o.42o), 21o.2 (-o.41o),
199.1 (+2.9o3), 194.6 (+3.287)
UV (i-Oktan): 254 (sh), 246 (86oo)

$C_{3o}H_{48}Se$	ber.	C	73.89	H	9.92	Se	16.19
	gef.		73.7		9.9		16.4

(37) 5'-Methyl-5α-cholest-2-eno[2,3-b]thiophen

Analog zu 26 wurde 2o5 mg (o.463 mmol) 1o8 zum Thiophen 37 zyklisiert. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: PE) erhielt man 87 mg (43%) 37.
Schmp.: 152 - 153°C (Ethanol)
PMR: 6.2o (s, 4'-H), 2.32 (s, 5'-CH_3), o.72 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)
MS: 44o (1oo%)M^+, 124 (19%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 233.3 (-1.62o), 23o.6 (-1.6oo), 196.o (+6.54o)
UV (i-Oktan): 253 (sh), 236 (68oo)

(38) 5'-Methyl-5α-cholest-2-eno[2,3-b]selenophen

31o mg (o.7oo mmol) 1o8 ergab nach Reaktion mit Selenwasserstoff analog zu 35 nach Säulenchromatographie (Eluens :PE) 115 mg (34%) des Selenophens 38.
Schmp.: 15o - 151°C (Ethanol-Aceton)
PMR: 6.43 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 2.43 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 5'-CH_3), o.79 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 165o, 158o, 152o, 96o (alle Banden schwach)
MS: 488 (7o%)M^+, 172 (1oo%) $C_{12}H_8Se$ (RDA-Fragment), "selentypische Isotopenmuster"[99]
CD (i-Oktan): 26o.o (+o.67o), 238.6 (-4.39o), 2o4.1 (+3.72o)
2oo.5 (+3.9oo), 192.6 (+6.36o)

UV (i-Oktan): 255 (sh), 246 (7900)

$C_{30}H_{46}Se$	ber.	C	73.89	H	9.92	Se	16.19
	gef.		73.8		9.9		16.3

(39) 1oß- Methoxycarbonyl-5'-methyl-5α-cholest--2-eno[3,2-b]furan

Ringschluß von 172 mg (o.352 mmol) 127 wie unter 46 angegeben ergab nach Chromatographie (Laufmittel: Methylenchlorid) und Umkristallisation aus Methanol-Methylenchlorid 65 mg (39%) des Furans 39.

Schmp.: 8o - 81°C (Methanol-Methylenchlorid)

PMR: 5.63 (1H,s,$W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 3.52 (3H,s, Ester-CH_3), 2.17 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 5'-CH_3), o.6o (s, 18-CH_3)

IR: 1715 (C=O, Ester) 158o, 1o1o, 96o

MS: 466 (9o%)M^+, 4o8 (1oo%)M^+-$C_2H_4O_2$, 146 (66%), 145 (6o%), 1o8 (35%) RDA-Fragment

CD (i-Oktan): 257.3 (+o.37o), 227.o (+o.65o), 2o4.7 (+3.6o), 186.4 (-o.4oo)

UV (i-Oktan): 224 (64oo)

(4o) 5'-Methyl-5ß-cholest-2-eno[3,2-b]furan

Aus 15o mg (o.339 mmol) 133 resultierten bei dem Ringschluß analog zu 46 67 mg (46%) des Furans 4o.

Schmp.: 66 - 68°C (Ethanol-Methanol)

PMR: 5.65 (s, 4'-H), 2.22 (s,5'-CH_3), 1.o4 (19-CH_3), o.63 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 166o, 158o, 96o

MS: 424 (2o%)M^+, 1o8 (1oo%) RDA-Fragment

CD (i-Oktan): 24o (-o.5o), 222 (+o.3o)

UV (i-Oktan): 221 (78oo)

^{13}CMR: 149.6, 147.5, 115.3, 106.3, 56.6, 56.4, 42.7, 40.6, 40.3, 40.0, 39.5, 36.2, 36.1, 35.8, 35.4, 33.1, 28.4, 28.0, 26.0, 25.9, 24.5, 24.2, 23.9, 23.0, 22.8, 22.6, 21.8, 18.6, 13.6, 12.1

(41) 5'-Methyl-5ß-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

55 mg (0.129 mmol) des Furans 40 wurde wie bei 44 beschrieben zu 39 mg (69%) des Thiophens 41 umgesetzt.
Schmp.: 122 - 123°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 6.11 (s, breit, 4'-H), 2.35 (s, 5'-CH_3), 1.05 (19-CH_3), 0.64 (18-CH_3)
MS: 440 (18%)M^+, 124 (100%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 247.3 (+1.19o), 235.6 (+1.50o), 230.7 (+1.37o) 227.9 (+1.21o), 224.6(+0.84o), 219.9 (+0.50o), 217.1 (+0.65o), 213.4 (+0.76o), 210.9 (+0.58o), 208.5 (+0.47o) 198.9 (-3.85o)
UV (i-Oktan): 251 (sh), 238 (7000)

$C_{30}H_{48}S$							
	ber.	C	81.75	H	10.98	S	7.27
	gef.		81.5		10.8		7.5

(42) 5'-Methyl-19-nor-5ß-cholest-2-eno[3,2-b]furan

Die Ringschlußreaktion von 145 mg (0.338 mmol) 132 analog zu 46 ergab 101 mg (72%) des Furans 42.
Schmp.: 84 - 85°C (Ethanol)
PMR: 5.63 (s,breit,$W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 2.20 (s, 5'-CH_3), 0.65 (18-CH_3)
IR: 1660, 1580, 970, 950
MS: 410 (70%)M^+, 108 (100%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 242,6 (-0.60o), 240.7 (-0.59), 229.4 (+0.62o) 225.2 (+0.75o), 213.9 (-0.73o), 211.1 (-0.72o), 198.5

(+2.593), 193.3 (+3.527), 19o.o (+3.67o)
^{13}CMR: 149.8, 147.8, 115.2, 1o6.5, 56.6, 55.7, 42.8,
42.1, 41.3, 4o.o, 39.6, 38.6, 36.2, 35.9,
34.4, 3o.9, 28.3, 28.o, 26.5, 26.1, 24.1,
24.1, 23.9, 23.9, 22.8, 22.6, 18.7, 13.6,
12.1
UV (i-Oktan): 222.5 (83oo)

(43) 5'-Methyl-19-nor-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

95 mg (o.222 mmol) des 1,4-Diketons 135 erhitzte man 1o min in einer Argonatmosphäre mit einem Tropfen 7O proz. Perchlorsäure in 1o ml absolutem Ethanol unter Rückfluß. Es wurde nach Abkühlung auf Rt in eine $NaHCO_3$-Lösung eingetropft und mit Dichlormethan extrahiert. Eindampfen der organischen Lösung, anschließende Säulenchromatographie (Eluens: PE) und Umkristallisation unter Argon aus luftfreiem Ethanol ergab 43 mg (48%) reines 43.
Schmp.: 115 - 116°C (Ethanol)
PMR (8o MHz): 5.71 (s,breit,$W_{1/2}$=2Hz, 4'-H), 2.7o (m, 4 -H),
2.5o (m, 18-H), 2.21 (s, 5'-CH_3), o.68 (18-CH_3)
MS: 41o (1oo%)M^+, 1o8 (56%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 236.9 (+1.527), 225.2 (+o.61o), 212.4 (+2.72o)
2o9.2 (+2.737), 193.1 (-1.45o), 189.7 (-1.22o)
UV (i-Oktan): 22o (65oo)
^{13}CMR: 149.6, 148.2, 116.9, 1o6.2, 56.4, 55.6, 49.o,
43.6, 42.6, 41.1, 4o.1, 39.5, 39.2, 36.2,
35.8, 34.o, 3o.9, 3o.7, 28.8, 28.o, 27.6,
26.2, 24.1, 23.9, 22.8, 22.6, 18.7, 13.6,
12.o

(44) 5'-Methyl-19-nor-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

Eine Lösung von 31 mg (0.075 mmol) des Furans 43 in 2 ml Methylenchlorid und 50 ml absolutem Ethanol wurde bei -5°C mit H_2S gesättigt. Dann wurde simultan H_2S und HCl-Gas (getrocknet mit konz. Schwefelsäure) erst 1 h bei Rt, anschließend 1 h bei 78°C eingeleitet bis das Furan vollständig abreagiert war. (DSC-Kontrolle, Laufmittel: PE) Die Mischung wurde anschließend im WV eingeengt, mit Ether aufgenommen, mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration, Eindampfen und Säulenchromatographie (Eluens: PE) erhielt man 22.1 mg (68%) des Thiophens 44.

Schmp.: 120 - 121°C (Ethanol)

PMR: (250 MHz) 6.35 (1H,s,breit,4'-H), 2.84 (bdd, $J_{4,4}$=15.8 Hz, $J_{4\alpha,5\alpha}$=4.7Hz, 4α-H), 2.71 (bdd,$J_{1,1}$=16.4Hz, $J_{1\beta,1\alpha}$=4.2Hz, 1β-H), 2.39 (s,$W_{1/2}$=3Hz, 5'-CH_3), 0.676 (3H,s, 18-CH_3)

MS: 426 (100%)M^+, 124 (50%) RDA-Fragment

CD (i-Oktan): 242.3 (+0.920), 237.3 (+0.860), 227.6 (+0.440) 212.6 (-1.080), 210.2 (-1.000), 197.0 (6.740), 186.9 (+2.260)

UV (i-Oktan): 248 (sh), 236 (5800)

(45) 19-Nor-5α-cholest-2-eno[2,3-b]furan

0.10 ml einer 1.0 molaren Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol wurde bei -30°C zu 33 mg (0.080 mmol) des Lactons 141 in 5 ml THF getropft. Man rührte 2 h bei dieser Temperatur, hydrolysierte mit 0.2 ml 0.5N Schwefelsäure und rührte 30 min unter Eiskühlung. Der Ansatz wurde mit PE verdünnt, mit ca. 1 g trockenem Kaliumcarbonat versetzt und nach 15 min filtriert. Man wusch das Trocknungsmittel mit PE und dampfte die vereinigten Filtrate am RV ein. Der

kristalline Rückstand wurde chromatographiert. (Eluens: PE)
Ausbeute: 26 mg (81%)
Schmp.: 71 - 73°C (Methanol-Ether)
PMR (80 MHz): 7.21 (1H,d,J=2Hz, 5'-H), 6.18 (1H,m, $W_{1/2}$=4Hz, 4'-H), 0.67 (s, 18-CH_3)
IR (CCl_4): 1580, 960, 950
MS: 396 (100%)M^+, 94 (24%) C_6H_6O (RDA-Fragment)
CD (i-Oktan): 214.4 (+2.72o), 212.2 (+2.65o), 191.7 (-0.95o)
UV (i-Oktan): 220 (7000)

(46) 1α,5'-Dimethyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

134 mg (0.293 mmol) des Diketons 146 wurde mit 45 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 30 ml Benzol 15 min unter Argon am Wasserabscheider gekocht. Die dunkle Reaktionsmischung wurde auf Rt abgekühlt und mit 1.0 g Kaliumcarbonat versetzt. Nach Filtration wurde am RV eingedampft und chromatographiert. (Laufmittel: PE)
Ausbeute: 97 mg (75%)
Schmp.: 154 - 155°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 5.57 (s, 4'-H), 2.18 (s, 5'-CH_3), 0.79 (19-CH_3) 0.67 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1650, 1580, 960, 945
MS: 438 (100%)M^+, 122 (30%) RDA-Fragment
CD (i-Oktan): 224.0 (+3.86o), 220.9 (+3.59o), 195.0 (-3.14)
UV (i-Oktan): 222 (5000)

(47) 1α,5'-Dimethyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

Man setzte 56 mg (0.128 mmol) des Furans 46 wie unter 44 beschrieben zu 25 mg (43%) Thiophen 47 um.
Schmp.: 144 - 145°C (Ethanol-Ether)
PMR (CCl_4): 6.27 (s, 4'-H), 2.34 (5'-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

(250 MHz): 6.49 (s, 4'-H), 2.96 (dd, $J_{4\beta,4\alpha}$=14Hz, $J_{4\alpha,5\alpha}$=5Hz, 4α-H), 2.40 (s, 5'-CH_3), 0.82 (s, 19-CH_3), 0.67 (s, 18-CH_3)

MS: 454 (100%)M^+, 439 (13%), 138 (11%) RDA-Fragment

CD (i-Oktan): 249.5 (+3.220), 247.3 (+3.200), 237.5 (+2.820), 223.1(-0.900), 220.7 (-0.900), 217.9 (-0.713), 207.5 (+1.560), 197.1 (-8.353)

UV (i-Oktan): 251 (sh), 237 (6840)

(48) 4-Oxo-5α-cholest-2-eno[3,2-b]thiophen

100mg (0.234 mmol) Thiophen 31 wurde in 10 ml Propionsäure gelöst. Man gab bei Rt 3 ml Trifluoressigsäure und 5 ml Wasser zu. Nach Zusatz von 512 mg (0.934 mmol) Cerammoniumnitrat in 5 ml Wasser wurde der Ansatz 15 min am Rückfluß gekocht. Dabei entfärbte sich die anfangs rote Mischung. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die Extrakte wurden mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration dampfte man die Lösung am RV ein und chromatographierte den kristallinen Rückstand. (Eluens: PE-Aceton 20:1)

Ausbeute: 62 mg (60%)

Schmp.: 242 - 244°C (Ethanol)

PMR: 7.46 (d, J_{AB}=4.5Hz, 5'-H), 6.85 (d, J_{AB}=4.5Hz, 4'-H), 2.95 und 2.55 (AB-System, J_{AB}=16Hz, 1α-H und 18-H), 0.85 (s, 19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1675 (C=O), 1540, 1520

MS: 440 (45%)M^+, 425 (14%), 300 (11%), 285 (37%), 177 (41%), 165 (45%), 124 (19%)

CD (i-Oktan): 358.4 (-0.370), 341.8 (-0.600), 326.8 (-0.510) 313.9 (-0.280), 267.0 (-3.940), 211.4 (+2.837), 195.6 (-2.400), 189.4 (-3.940)

UV (i-Oktan): 276 (sh), 268 (10100)

(49) 4'-Methyl-4-oxo-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

Das Rohprodukt aus 149 wurde mit 48 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 20 ml THF und 5 ml Wasser 15 min in einer Argonatmosphäre gekocht. Man goß die Lösung in eine $NaHCO_3$-Lösung, etherte aus, wusch die organische Phase mit Wasser und trocknete. Nach Filtration wurde das Lösemittel am RV abgezogen und der Rückstand chromatographiert. (Laufmittel: PE-Aceton 10:1)

Ausbeute: 497 mg (73% über 2 Stufen)

Schmp.: 260 - 261°C (Ethanol)

PMR: 7.25 (s, $W_{1/2}$=3Hz, 5'-H), 2.66 und 2.33 (AB-System, J_{AB}=16Hz, 1β-H und 1α-H), 1.95 (s, 4'-CH_3), 0.86 (19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

IR: 1685 (C=O)

MS: 438 (85%)M^+, 423 (28%), 409 (3%), 325 (4%), 298 (21%), 283 (55%), 175 (100%), 163 (57%), 161 (78%), 122 (14%)

CD (i-Oktan): 365.8 (+0.070), 356.6 (-0.510), 340.0 (-1.000) 325.2 (-1.010), 313.2 (-0.760), 291.2 (-0.290), 267.2 (-2.490), 222.2 (-0.400), 213.2 (-0.400), 198.4 (+1.620)

UV (i-Oktan): 276 (sh), 272 (sh), 267 (11800)

(50) 5'-Methyl-4-oxo-cholest-2-eno[3,2-b]furan

717 mg (1.52 mmol) 152 wurde wie bei 51 beschrieben zum Furanoketon 50 umgesetzt. Chromatographie über eine Lobar-Fertigsäule (Eluens: PE-Aceton 20:1) ergab 226 mg (34%) des Produktes.

Schmp.: 215 - 216°C (Ethanol bzw. n-Hexan)

PMR: 5.92 (s, $W_{1/2}$=3Hz, 4'-H), 2.74 und 2.43 (AB-System, J_{AB}=15Hz, 1α-H und1β-H), 2.31 (s, 5'-CH_3), 0.87 (19-CH_3) 0.68 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1680 (C=O)

MS: 438 (100%)M^+, 423 (35%), 409 (7%), 325 (4%), 298 (18%),

283 (39%), 175 (78%), 163 (46%), 161 (67%), 122 (12%)
CD (i-Oktan): 362.o (+o.112), 353.6 (-o.447), 335.8 (-o.94o)
321.2 (-o.86), 31o.6 (-o.64o), 271.8 (-3.58o), 266.2
(-3.393), 255.8 (-2.327), 237.2 (-1.42o), 228.8 (-1.62o)
223.8 (-1.86o), 216.2 (-3.26o), 196.4 (+4.547)

(51) 5'-Methyl-2-oxo-5α-cholest-3-eno[3,4-b]furan

385 mg (o.818 mmol) 156 wurde mit 51 mg p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 2o ml THF und 5 ml Wasser unter Argon 3o min gekocht. Die Mischung wurde in eine $NaHCO_3$-Lösung gegossen und ausgeethert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen, Filtrieren und Eindampfen erhielt man ein braunes, kristallines Rohprodukt, das chromatographisch gereinigt wurde. (Eluens: PE - EE 5:1)
Ausbeute: 156 mg (43%)
Schmp.: 2o9 - 21o°C (PE bzw. MeOH-Et_2O)
PMR: 5.93 (s, 4'-H), 2.34 (s,5'-CH_3), o.86 (19-CH_3),
o.67 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 168o (C=O), 11oo, 95o
MS: 438 (1oo%)M^+, 423 (26%), 299 (37%), 283 (55%), 177 (22%)
175 (34%), 163 (45%), 161 (61%)
CD (i-Oktan): 365.o (-o.28o), 348.6 (-o.637), 331.6 (-o.79o)
318.2 (-o.68o), 274.o (+6.38o), 231.o (+1.8oo), 213.8
(+2.437), 197.o (-2.977), 184.8 (+1.66o)
UV (i-Oktan): 283 (sh), 274 (89oo)

(52)/(53) 4ξ-Hydroxy-4'-methyl-5α-cholest-2-eno-[3,2-b]furan

274 mg(o.624 mmol) des Ketons 49 wurde wie unter 54 angegeben mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die isomeren Alkohole 52 und 53 wurden auf einer Lobar-Fertigsäule (Eluens: PE-EE

1o:1) sauber aufgetrennt. Zuerst wurde 159 mg (58%) der 4β-Hydroxyverbindung 53, dann 55 mg (2o%) des 4α-Hydroxyfurans 52 eluiert.

52:

Schmp.: 96 - 98°C (Ethanol-Ether)

PMR: 7.o9 (s, $W_{1/2}$=4Hz, 5'-H), 4.25 (breites d, J=8Hz, 4β-H), 1.9o (breites s, $W_{1/2}$=4Hz, 4'-CH_3), o.78 (19-CH_3), o.69 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 361o, 356o-31oo (OH), 127o, 98o, 95o

MS: 44o (52%)M^+, 425 (5%), 422 (5%)M^+-H_2O, 124 (1oo%), $C_7H_8O_2$ (RDA-Fragment)

CD (i-Oktan): 227.8 (+4.76o), 22o.7 (+5.84o), 215.o (+5.16o) 198.1 (-1o.o27), 193.2 (-8.5oo)

UV (i-Oktan): 223 (7ooo)

53:

Schmp.: 125 - 127°C (Ethanol-Diethylether)

PMR: 7.o4 (s, $W_{1/2}$=4Hz, 5'-H), 4.5o (verbreitertes d, J=4Hz, 4α-H), 1.89 (d, J=1.5Hz, 4'-CH_3), o.97 (19-CH_3), o.69 (18-CH_3)

IR: 361o, 357o-32oo, 128o, 97o, 94o

MS: 44o (59%)M^+, 425 (5%), 422 (15%)M^+-H_2O, 124 (1oo%) $C_7H_8O_2$ (RDA-Fragment)

CD (i-Oktan): 225.9 (-5.543), 221.o (-5.247), 198.5 (+2.88o) 196.1 (+o.273), 191.6 (+1.12o)
(Acetonitril): 226.o (-3.16o), 223.9 (-3.18o), 199.6 (+o.273), 192.o (-o.57o), 189.3 (-o.577)

UV (i-Oktan): 222 (63oo)
(Acetonitril): 223 (63oo)

(54)/(55) 2β-Hydroxy-5'-methyl-5α-cholest-3-eno[3,4-b]furan

146 mg (0.333 mmol) des Ketons 51 in 5ml Ether wurde bei -5°C mit 83 mg Lithiumalanat in 20 ml Ether reduziert. Nach 1 h wurde mit 0.10 ml Wasser versetzt und das Aluminiumhydroxid durch Zugabe von 0.10 ml 4N Natronlauge und 0.30 ml Wasser ausgefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert und gründlich mit Ether gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden am RV eingedampft und der Rückstand (147 mg) zur Trennung der epimeren Alkohole an einer Lobar-Fertigsäule (Laufmittel: PE-EE 2o:1) chromatographiert. Dabei trat teilweise Zersetzung ein. Zuerst wurden 20.2 mg (14%) des 2α-Hydroxysteroids 55, dann 29.2 mg (20%) der 2β-Verbindung 54 isoliert.

54:

PMR (80 MHz): 5.80 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 4.75 (m,$W_{1/2}$=13.1 Hz, 2α-H), 2.27 (s, 5'-CH_3), 0.93 (19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

IR: 3600, 3550-3200, 980, 940

MS: 440 (80%)M^+, 422 (68%)M^+-H_2O, 163 (33%), 160 (31%), 159 (30%), 145 (100%)

CD (i-Oktan): 237.0 (-3.650), 216.2 (+2.790), 204.1 (+1.980) 200.2 (+2.020), 182.4 (-4.660)

UV (i-Oktan): 226 (5500)

55:

PMR (80 MHz): 5.80 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 4'-H), 4.80 (m,$W_{1/2}$=17.7 Hz, 2β-H), 2.24 (s, 5'-CH_3), 0.74 (19-CH_3), 0.69 (18-CH_3)

IR: 3600, 970, 940

MS: 440 (70%)M^+, 422 (75%)M^+-H_2O, 163 (38%), 160 (32%), 159 (20%), 145 (100%)

CD (i-Oktan): 232.3 (+6.480), 216.0 (+0.913), 208.2 (-0.860) 201.9 (-1.440), 200.5 (-1.450), 196.9 (-1.330), 192.3 (-1.510), 189.9 (-1.623), 187.1 (-0.737)

UV (i-Oktan): 227 (6600)

(56) 4α-Acetoxy-4'-methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

41 mg (0.093 mmol) des 4α-Alkohols 52 wurde zusammen mit 2.0 ml Essigsäureanhydrid, 19.8 mg 4-Pyrrolidinopyridin und 4 ml Pyridin 15 min bei Rt gerührt. Zur Aufarbeitung goß man in Eiswasser und extrahierte mit Ether. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Trocknungsmittel wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über eine desaktivierte Kieselgelsäule chromatographiert.(Laufmittel: PE-EE 8:1)
Ausbeute: 40 mg (89%)
PMR (80 MHz): 7.10 (breites s, $W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 5.54 (breites d, J=8Hz, 4β-H), 2.40 (breites d, J=16 Hz, 1α-H), 2.10 (s, OAc), 1.87 (d, J=1.5Hz, 4'-CH_3), 0.81 (19-CH_3) 0.67 (18-CH_3)
IR: 1725 (C=O)
MS: 482 (20%)M^+, 422 (100%)M^+-AcOH, 159 (55%), 145 (70%)
CD (i-Oktan): 226.1 (-2.540), 217.6 (-1.357), 196.3 (-5.657)
UV (i-Oktan): 220.5 (5000)

(57) 4β-Acetoxy-4'-methyl-5α-cholest-2-eno[3,2-b]furan

78 mg (0.177 mmol) des 4β-Alkohols 53 wurde wie oben angegeben verestert.
Ausbeute: 79 mg (92%)
Schmp.: Zersetzung (aus Ethanol)
PMR: (80 MHz) 7.11 (breites d, J=1.5Hz, 5'-H), 5.89 (breites d, J=5Hz, 4α-H), 2.45 (d, J=15Hz, 1α-H), 2.05 (s, Acetat), 1.92 (d, J=1.5Hz, 4'-CH_3), 0.96 (19-CH_3), 0.68 (18-CH_3)
IR: 1730 (C=O)
MS: 482 (42%)M^+, 422 (100%)M^+-AcOH, 161 (29%), 159 (40%), 145 (48%)
CD (i-Oktan): 228.5 (+4.290), 209.7 (+1.570), 198.5 (+4.407) 196.0 (+4.437), 192.4 (+4.050)

UV (i-Oktan): 221 (77oo)

(58) 4'-Methyl-4α-senecioyloxy-5α-cholest-2-eno-[3,2-b]furan

51 mg (o.116 mmol) Alkohol 52 in 2 ml Methylenchlorid wurde bei 0°C 8 h zusammen mit 418 mg (2.29 mmol) Seneciosäureanhydrid[1o7] und 18o mg 4-Pyrrolidinopyridin gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und ausgeethert. Man wusch die organische Lösung mit Wasser und trocknete. Nach Filtration engte man am RV ein und chromatographierte über eine Lobar-Fertigsäule (Laufmittel: PE-EE 2o:1).

Ausbeute: 41 mg (67%)

Schmp.: 5o°C, Zersetzung (Methanol-Ether)

PMR (CCl_4): 6.9o (s, $W_{1/2}$~4Hz, 5'-H), 5.47 (breites d, J~8Hz, 4B-H), 4.78 (m, olefinisches Proton), 2.17 (breites s, Z-CH_3), 1.87 (s, 4'-CH_3), 1.82 (m, E-CH_3), o.87 (19-CH_3) o.7o (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1715 (C=O, α,β-ungesättigter Ester), 165o (C=C)

MS: 522 (15%)M^+, 422 (1oo%)M^+-Seneciosäure ($C_5H_8O_2$), 161 (38%), 159 (49%), 145 (78%)

CD (i-Oktan): 232.4 (-4.9oo), 214.3 (+o.67o), 212.2 (+o.64o) 195.o (+4.897)

UV (i-Oktan): 218 (153oo)

(59) 4'-methyl-4B-senecioyloxy-5α-cholest-2-eno-[3,2-b]furan

Veresterung von 68 mg (o.154 mmol) Alkohol 53 wie oben beschrieben ergab 47 mg (58%) des Senecioylesters 59.

Schmp.: - Zersetzung (Ethanol)

PMR (8oMHz): 7.1o (d, J=1.5Hz, 5'-H), 5.91 (breites d, J=4Hz

4α-H), 4.85 (m, olefinisches Proton), 2.43 (d, J=16Hz, 1α-H), 1.9o (m, Z-CH_3), 1.87 (d, J=1.5Hz, 4'-CH_3), 1.79 (m, E-CH_3), o.96 (19-CH_3), o.69 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 171o (C=O, α,β ungesättigter Ester), 165o (C=C), 94o, 9oo

MS: 522 (5%),M^+, 422 (1oo%)M^+-$C_5H_8O_2$, 161 (32%), 159 (67%), 145 (8o%)

CD (i-Oktan): 233.o (+2.14o), 219.8 (+o.54o), 216.6 (+o.8oo) 214.1 (+o.94oo), 2o9.4 (+o.97o), 2o4.3 (+o.61o) 194.3 (2.2oo)

UV (i-Oktan): 218 (1o5oo)

(61) 5β-Cholestan-3-on[22)]

12 g (31.2 mmol) Cholest-4-en-3-on (72) und o.4 g Kaliumhydroxid wurde in 175 ml Ethanol gelöst, mit o.2 g Palladium auf Aktivkohle (1o%) versetzt und bei Rt und Normaldruck hydriert. Nach 2o min wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat durch Zugabe von o.4 ml Eisessig neutralisiert. Die Lösung wurde am WV auf ca. 1oo ml Volumen eingeengt. Bei -2o°C kristallisierten 11.4 g des Ketons 61 aus. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.7 g (74%), Schmp.: 6o - 61°C

(62) 2-Hydroxymethylen-5α-cholestan-3-on [18)]

1.32 g (57.2 mmol) Natrium wurde mit 85 ml absolutem Methanol gelöst. Das überschüssige Methanol wurde im Vakuum abdestilliert und das Natriummethylat 3.5 h bei 4o°C im Ölpumpenvakuum (~5 Torr) getrocknet. Das so bereitete Natriummethylat wurde in 15 ml Ameisensäureethylester und 9o ml trockenem Benzol suspendiert und innerhalb von 2 h mit

einer Lösung von 10.6 g (27.4 mmol) 5α-Cholestan-3-on (60) in 120 ml Benzol versetzt. Nach 6 h wurde das ausgefallene Natriumsalz von 62 abfiltriert, mit Benzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Substanz wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit 2N Salzsäure angesäuert. Das farblose Produkt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Chloroform gelöst und mit Natriumsulfat getrocknet. Filtration und Einengen im WV ergab 8.7 g (76%) eines farblosen Materials.

Schmp.: 178 - 180°C (Methanol-Dichlormethan)

PMR: 14.3 (breites Signal, $W_{1/2}$~6Hz, OH), 8.55 (breit, $W_{1/2}$~6Hz, olefinisches Proton), 0.78 (19-CH_3) 0.69 (18-CH_3)

IR: 1640 (C=O), 1585 (C=C)

(63) 2-Hydroxymethylen-5β-cholestan-3-on [19]

5.3g (13.7 mmol) 5β-Cholestan-3-on wurde wie bei 62 beschrieben formyliert.

Ausbeute: 3.5 g (62%)

Schmp.: 95 - 99°C (Isopropanol)

PMR (CCl_4): 15.30 (d,J=4Hz,0.3H), 14.1 (breit, 0.6H), 8.59 (d,J=4Hz, 0.3H), 8.20 (s, $W_{1/2}$~3Hz, 0.6H), 1.03 (19-CH_3), 0.65 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1710 (C=O), 1650 (C=O), 1590 (C=C)

MS: 414 (5%)M^+, 412 (100%), 385 (12%)M^+-CHO, 316 (61%), 274 (17%), 159 (35%)

(64) 2-Chlormethylen-5α-cholestan-3-on

834 mg (2.01 mmol) 62 wurde in 20 ml Chloroform (vom stabilisierenden Alkohol durch Filtration über basisches Al_2O_3 (Aktivität 1) befreit [108]) gelöst und bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 1.49 g (11.8 mmol) Oxalylchlorid in 10 ml Chloroform versetzt. Dabei war eine Gasentwicklung zu beobachten. Der Ansatz wurde eine Stunde bei Rt gerührt. Anschließend wurden die flüchtigen Bestandteile am RV abdestilliert. Es blieben 815 mg eines braunen Öls. (Isomerengemisch)
PMR (CCl_4): 6.99 ($W_{1/2}$~3Hz), 6.95, 0.82 (19-CH_3)
0.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 3050 (=C-H), 1680 (C=O), 1570 (C=C), 930, 810
MS: 434 (32%)M^+, 432 (88%), 417 (8%)M^+-HCl, 315 (48%), 279 (25%), 277 (50%)
Die Substanz wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

(65) 2-Chlormethylen-5β-cholestan-3-on

682 mg (1.64 mmol) 63 wurde analog zu (64) mit Oxalylchlorid umgesetzt.
Ausbeute: 680 mg (Isomerengemisch)
PMR (CCl_4): 6.82 ($W_{1/2}$=4Hz), 6.62 ($W_{1/2}$~4Hz)
Das Produkt wurde ohne Auftrennung weiter umgesetzt.

(68) 2'-Methoxycarbonyl-5α-cholestano[3,2-c]thiophen

815 mg (1.88 mmol) 2-Chlormethylen-5α-cholestan-3-on (64) (Z-E-Isomerenmischung) wurde in 50 ml Pyridin gelöst und mit 1.1 g (9.15 mmol) α-Mercaptoessigsäureethylester ver-

setzt. In diese Lösung wurde bei Rt 5 ml Triethylamin getropft, woraufhin sich ein Niederschlag ausschied. Die Mischung wurde 18 h gerührt, in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die etherischen Lösungen wurden mit einer 2o proz. Kaliumhydroxidlösung, verdünnter Salzsäure, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde nach Filtration am RV eingedampft. Es resultierte eine beim Stehenlassen kristallisierende Substanz 66 (84o mg)

PMR(CCl_4): 7.35 (s,$W_{1/2}$=4Hz), 4.11 (q,J=7Hz, OCH_2CH_3), 1.23 (t,J=7Hz, OCH_2CH_3), o.83 (19-CH_3), o.67 (18-CH_3)

Das Rohprodukt 66 in 2o ml Diethylether wurde bei 0°C mit einer frisch hergestellten Lösung von o.4 g Natrium in 1o ml absolutem Methanol versetzt. Bald fiel ein gelblicher Niederschlag aus. Nach 1.5 h wurde der Ether am RV entfernt und die Mischung mit 3o ml Wasser verdünnt. Das kristalline Produkt wurde auf einer Fritte gesammelt und mit Methanol gewaschen. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: PE-Aceton 1o:1) und anschließende Umkristallisation aus Aceton gereinigt.

Ausbeute: 253 mg (26% über 3 Stufen)

Schmp.: 2o9 - 21o°C (Aceton) Nadeln, die oberhalb von 19o°C sublimieren

PMR: 7.o7 (s,$W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 3.87 (s, 3H, Methylester), o.82 (19-CH_3), o.69 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 171o (C=O, aromatischer Ester)

MS: 484 (1oo%)M^+, 469 (8%), 453 (6%), 344 (15%), 329 (19%), 17o (22%)

(69) 2'-Methoxycarbonyl-5ß-cholestano[3,2-c]thiophen

68o mg (1.57 mmol) des Chlorvinylketons 65 (Z-E-Isomerengemisch) wurde wie für 68 beschrieben mit α-Mercaptoessigsäureethylester umgesetzt. (81o mg 67)

PMR (CCl_4): 7.2o (s,$W_{1/2}$~4Hz), 7.o6 (s,$W_{1/2}$~4Hz), 4.14 (q, J=7Hz), 1.27 (t,J=7Hz), 1.o6 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)

65o mg des rohen 67 wurde wie bei 68 angegeben zyklisiert.
Ausbeute: 2o5 mg (32% über 3 Stufen)
Schmp.: 234 - 235°C
PMR (CCl_4): 6.8o (s,1H, $W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 3.77 (s,3H, Methylester), 1.o6 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1715 (C=O, aromatischer Ester), 125o, 119o, 114o
MS: 484 (1oo%)M^+, 469 (1o%), 453 (4%), 371 (4%), 344 (23%), 329 (52%), 315 (27%)

(7o) 2'-Hydroxycarbonyl-5α-cholestano[3,2-c]thiophen

184 mg (o.38o mmol) des Esters 68 wurde bei Rückflußtemperatur in 2o min in einer Lösung von o.3 g KOH in 1o ml Ethanol und o.5 ml Dioxan verseift. Beim Abkühlen auf Rt fiel das Kaliumsalz von 7o aus. Der Ansatz wurde mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Das Produkt wurde abfiltriert und aus Ethanol-Dioxan umkristallisiert.
Ausbeute: 158 mg (88%)
Schmp.: 275 - 28o°C
MS: 47o (91%)M^+, 455 (1o%), 316 (3o%), 315 (35%)

(71) 2'-Hydroxycarbonyl-5β-cholestano[3,2-c]thiophen

145 mg (o.3oo mmol) des Esters 69 wurde wie bei 7o beschrieben verseift.
Ausbeute: 115 mg (81%)
Schmp.: 232 - 234°C (Methanol)
MS: 47o (3o%)M^+, 455 (3%), 316 (25%), 315 (1oo%), 156 (36%)

(72) Cholest-4-en-3-on

siehe L.F. Fieser[36], bzw. R. Teranishi et al.[109]

(73) 3-Chlor-4-formyl-5ß-cholest-3-en

Eine Lösung von 3.95 g (25.8 mmol) Phosphoroxychlorid in 10 ml 1,2-Dichlorethan wurde bei 0°C unter Feuchtigkeitsausschluß in eine Lösung von 2.46 g (33.6 mmol) N,N-Dimethylformamid in 10 ml 1,2-Dichlorethan getropft. Die Lösung wurde 10 min bei Rt gerührt, wieder auf 0°C gekühlt und mit 4.0 g (10.3 mmol) 5ß-Cholestan-3-on in 100 ml 1,2-Dichlorethan versetzt. Es wurde 120 h bei Rt gerührt, wobei sich die Mischung rot färbte. Der Ansatz wurde auf 100 g Eis gegossen, die organische Schicht separiert, mit einer Natriumacetatlösung gewaschen (4x) und über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und am RV eingedampft. Das resultierende gelbe Öl kristallisierte bei -20°C. Die Substanz wurde mit Hexan digeriert und die hellgelben Kristalle abfiltriert. Das Produkt wurde aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 616 mg (14%) Schmp.: 92 - 94°C (Hexan)

PMR (CCl_4): 10.03 (s,1H, C<u>H</u>O), 0.98 (19-CH_3), 0.66 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 2750, 1685 (C=O), 1605 (C=C)

MS: 434 (36%), 432 (100%), 397 (80%)M^+-HCl, 277 (32%)

Der Versuch durch Säulenchromatographie an Kieselgel aus den Mutterlaugen eine weitere Menge von 73 zu isolieren, führte zur Hydrolyse des Produktes.

(74) 4-Hydroxymethylen-5ß-cholestan-3-on

Die Mutterlaugen, die bei der Kristallisation des 3-Chlor-4-formyl-5ß-cholest-3-ens (73) anfielen wurden am RV eingedampft. (3.4 g) Die Substanz wurde an einer Kieselgelsäule (Eluens: PE-Diethylether 15:1) chromatographiert. Es ließ sich aber nicht das Chlorformylketon 73 isolieren, sondern das etwas polarere 74.

Ausbeute: 849 mg Schmp.: 68 - 75°C

PMR (CCl_4): 15.39 (d,1H, J=4Hz), 8.6o (d,1H, J=4Hz), 1.o2 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 17oo (C=O), 162o (C=C)

MS: 414 (7%)M^+, 412 (1oo%), 274 (14%)M^+-$C_{1o}H_{2o}$, 259 (37%)

(75) 5'-Ethoxycarbonyl-5ß-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

548 mg (1.27 mmol) Chlorvinylaldehyd 73 wurde in 1o ml Pyridin gelöst und nacheinander bei 0°C mit o.5o ml α-Mercaptoessigsäureethylester und 5 ml Triethylamin versetzt. Es wurde 16 h bei Rt gerührt, wobei ein Niederschlag ausfiel. Dann wurde 1.5 g einer 5o proz. Kalilauge zugesetzt. Nach 1 h wurde mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Es wurde ausgeethert, die organische Lösung mit Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und wiederum Wasser gewaschen und getrocknet. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert und die Lösung am RV eingedampft. Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule (Eluens: PE-Aceton 1o:1) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 176 mg (28%)

Schmp.: 128 - 131°C (Aceton)

PMR (CCl_4):7.44 (1H,s, 4'-H), 4.25 (2H,q,J=7Hz, OCH_2CH_3), 1.35 (t,J=7Hz, OCH_2CH_3), 1.o8 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)

IR: 17o5 (C=O, aromatischer Ester), 154o, 96o

MS: 498 (1oo%)M^+, 453 (5%), 358 (11%), 343 (18%)

(76) 5'-Hydroxycarbonyl-5ß-cholest-3-eno[3,4-b]thiophen

101 mg (0.202 mmol) des Esters 75 wurde wie 68 hydrolysiert.
Ausbeute: 81 mg (84%)
Schmp.: 212 - 216°C (Methanol-Dioxan)
MS: 470 (100%)M^+, 455 (5%), 426 (5%)M^+-CO_2, 330 (17%), 315 (37%)

(77) 4-Chlormethylen-5ß-cholestan-3-on

821 mg (1.98 mmol) des Hydroxymethylenketons 74 wurde wie bei 64 beschrieben mit 1,0 ml Oxalylchlorid umgesetzt.
Ausbeute: 857 mg
PMR (CCl_4): 7.21 ($W_{1/2}$~4Hz), 6.60 ($W_{1/2}$~5Hz), 1.10 (19-CH_3), 0.68 (18-CH_3)
Die Verbindung wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

(78) 2'-Methoxycarbonyl-5ß-cholestano[3,4-c]thiophen

Der Umsatz von 857 mg (1.98 mmol) des Chlormethylenketons 77 mit α-Mercaptoessigsäureethylester nach dem bei 68 angegebenen Verfahren lieferte nach Chromatographie an einer Kieselgelsäule 538.1 mg eines kristallinen Z-E-Gemisches des Esters 80 (53%).
PMR (CCl_4): 7.17 und 7.10 (olefinische Protonen), 4.16 (q, J=7.2Hz, OCH_2CH_3), 3.18 (s, SCH_2COOEt), 1.27 (t, J=7.2Hz OCH_2CH_3), 1.07 (19-CH_3), 0.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1735 (C=O, gesättigter Ester), 1650 (C=C), 1510, 1410, 1340, 1030, 910, 840

Eine Lösung von 270 mg (0.522 mmol) des Esters 80 in 5 ml Diethylether wurde unter Eiskühlung mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0.1 g Natrium in 3 ml Methanol zykli-

siert. Nach 15 min wurde der Ether im WV abdestilliert und der Ansatz mit 15 ml Wasser verdünnt. Das kristalline Produkt wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Umkristallisation aus Ethanol-Diethylether lieferte 202 mg des Thiophenderivates 78. (80%)

Schmp.: 116 - 119°C (Ethanol-Diethylether)

PMR: 7.15 (m, $W_{1/2}$~3Hz, 5'-H), 3.88 (s, OCH_3), 1.08 (19-CH_3), 0.66 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1710 (C=O, aromatischer Ester), 1535, 1330, 1130, 910

MS: 484 (100%)M^+, 428 (9%), 344 (11%), 329 (27%)

(79) 2'-Hydroxycarbonyl-5β-cholestano[3,4-c]thiophen

202 mg (0.417 mmol) des Methylester 78 wurde analog zu 70 verseift.

Ausbeute: 158 mg (80%)

Schmp.: 205 - 209°C (Methanol-Dioxan)

(81) Cholest-4-en-3-ontosylhydrazon

Man kochte 5.0 g (13.0 mmol) Cholest-4-en-3-on (72) und 3.6 g (19.3 mmol) p-Toluolsulfonsäurehydrazid 1 h in 40 ml Ethanol. Aus der gelben Lösung fiel langsam beim Kühlen auf Rt das Tosylhydrazon 81 aus. Es wurde abfiltriert, mit absolutem Ethanol gewaschen und im WV getrocknet.

Ausbeute: 7.2 g (100%)

Schmp.: 126 - 129°C Lit.[27]: 131-132°C (Ethanol)

(82) 5β-Cholest-3-en

In einem trockenen Dreihalskolben wurde in einer Argonatmosphäre bei 0°C zu 5.2 g (9.48 mmol) des Tosylhydrazons 88 in 31 ml alkoholfreiem Chloroform[108] 2.03 g (16.9 mmol) Catecholboran (1.9 ml) getropft. Man beobachtete eine Gasentwicklung, sowie Gelbfärbung des Ansatzes und Niederschlagsbildung. Nach 2.5 h wurden 3.9 g Natriumacetattrihydrat und 30 ml Chloroform zugesetzt, wobei sich die Mischung entfärbte. Es wurde 30 min zum Sieden erhitzt, der Feststoff nach Abkühlung abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingedampft und der Rückstand chromatographiert (Eluens: PE).
Ausbeute: 3.0 g (86%) eines farblosen Öls, das beim längeren Stehenlassen zu niedrig schmelzenden Kristallen erstarrte.
Lit.[27]: Schmp.: 48-50°C
PMR (CCl_4): 5.7 - 5.0 (2H,m, olefinische Protonen, 3-H und 4-H), 0.96 (19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

(83) 3β,4β-Epoxy-5β-cholestan

2.16 g (5.83 mmol) 5β-Cholesten 82 in 30 ml Dichlormethan wurde unter Eiskühlung mit 1.43 g (5.80 mmol) mCPBA (70 proz) gerührt. Es wurde am RV eingeengt, in Ether gelöst, mit $NaHSO_3$-Lösung, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Das Magnesiumsulfat wurde abfiltriert, das Filtrat am RV eigedampft und chromatographiert (Eluens: PE-Aceton 20:1). Das Produkt wurde aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 1.96 g (87%)
Schmp.: 66 - 68°C (Aceton) Lit.[28]: 71°C

(84) 4α-(But-3'-en-2'-yl)-5β-cholestan-3β-ol

1.06 g (2.75 mmol) des Epoxids 83 in 30 ml Diethylether wurde zu einer Grignard-Suspension aus 1,2 g Magnesium und 4.0 g 3-Chlorbut-1-en in 120 ml Ether getropft. Nach 78 h bei Rt wurde das überschüssige Grignardreagenz durch eine gesättigte NH_4Cl-Lösung zersetzt und das Produkt mit Ether extrahiert. Trocknen, Filtrieren und Eindampfen der organischen Lösung ergab nach Säulenchromatographie (Laufmittel: PE-Aceton 10:1) 866 mg (71%) des Alkohols 84.
Schmp.: 53 - 54°C (Methanol) Lit.[5]: 53°C
PMR: 5.7 - 4.5 (m, olefinische Protonen), 1.07 (19-CH_3), 0.64 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 3600 - 3200 (breit), 1640 (C=C), 910
MS: 442 (8%)M^+, 427 (10%), 424 (9%)M^+-H_2O, 386 (33%)$M^+-C_4H_8$, 357 (100%), 287 (24%)

(85) 4-(But-3'-en-2'-yl)-5β-cholestan-3-on

350 mg (0.790 mmol) des Alkohols 84 in 15 ml Aceton wurden unter Eiskühlung mit 8N Chromsäure bis zur bleibenden Gelbfärbung titriert. Nach 10 min wurde 0.2 ml Isopropanol und 20 ml Wasser addiert. Die Mischung wurde mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen wurden mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen am RV erhielt man 345 mg eines Dsc-einheitlichen Öls.
PMR (CCl_4): 5.6 - 4.7 (m, olefinische Protonen), 0.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1710 (C=O), 1640 (C=C), 920 (-C=CH_2)

(86) 4-(1'-Oxoprop-2'-yl)-5β-cholestan-3-on

Zu 340 mg (0.771 mmol) des Olefins 85 in 25 ml Dioxan gab man eine Lösung von 30 mg Osmiumtetraoxid in 3 ml t.-Butanol. Nach 15 min unter Lichtausschluß wurde 718 mg (3.35 mmol) Natriummetaperiodat in 5 ml Wasser zugegeben. Bald fiel ein voluminöser Niederschlag aus. Nach 15 h bei 0°C im Dunkeln wurde auf Eis gegossen und mit Ether extrahiert. Die organische Lösung wurde mit einer Natriumsulfidlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am RV eingedampft. Das kristalline Produkt (302 mg) wurde wegen seiner Empfindlichkeit ohne weitere Reinigung zu 25 umgesetzt.
IR: 1716 (C=O)

(87) 5α-Cholest-3-en

In eine Lösung von 4.4 g (11.4 mmol) Cholest-4-en-3-on (72) in 80 ml Diethylenglykoldimethylether wurde Diboran, aus 6.2 g (164 mmol) Natriumtetrahydridoborat und 25 ml (200 mmol) Bortrifluoridetherat entwickelt, mit einem Argonstrom eingeleitet. Nach 30 min bei Rt wurde 80 ml Acetanhydrid unter Eiskühlung zugetropft und die Mischung 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Rt wurde die dunkle Mischung in 450 ml Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Das nach Waschen und Trocknen der organischen Phase und nach Entfernen des Lösungsmittels am RV verbleibende Rohprodukt wurde chromatographiert (Laufmittel: PE) und anschließend aus Methanol-Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 1.68 g (39%) Lit.[31]: 37%
Schmp.: 73 - 75°C Lit.[31]: 74-75°C
PMR (CCl_4): 5.60 - 4.90 (m,2H, olefinische Protonen), 0.74 ($18-CH_3$), 0.64 ($18-CH_3$)
IR: 3010 (=C-H), 1650 (C=C)

(88) 3α,4α-Epoxy-5α-cholestan

1.5o g (4.o5 mmol) 5α-Cholest-3-en (87) wurde wie für 83 angegeben epoxydiert.
Ausbeute : 664 mg (42%)
Schmp.: 1o8 - 1o9°C (Methanol-Ether) Lit.[33]: 1o8°C
PMR: 3.2o - 2.5o (m, 2H, 3β-H und 4β-H), o.77 (19-CH_3), o.67 (18-CH_3)

(89) 4β-Allyl-5α-cholestan-3α-ol

58o mg (1.5o mmol) des Epoxids 88 wurde mit einem zehnfachen Überschuß eines Allyl-Grignardreagenzes in 12 h zu 89 umgesetzt. (siehe(84))
Ausbeute: 485 mg (75%)
Schmp.: 112 - 116°C (Methanol-Ether)
PMR: 5.9 - 4.8 (m,3H, olefinische Protonen), o.81 (19-CH_3), o.63 (18-CH_3)
MS: 428 (17%)M^+, 413 (9%), 41o (8%)M^+-H_2O, 395 (16%), 387 (1oo%)$M^+-C_3H_5$

(9o) 4-Allyl-5α-cholestan-3-on

Jones-Oxidation (siehe 85) von 445 mg des Alkohols 89 ergab 4o1 mg (9o%) des Ketons 9o.
IR: 171o (C=O)

(91) 4-(2'-Oxoprop-1'-yl)-5α-cholestan-3-on

3o6 mg (o.717 mmol) Olefin 9o wurde analog zu 134 zum Metnylketon 91 oxidiert.
Ausbeute: 28o mg (88%)

Schmp.: 86 - 92°C (Methanol-Ether)
IR: 1715 (C=O)

(92) 5α,6β-Dibromcholestan-3-on

siehe L.F. Fieser[36]

(93) 6β-Bromcholest-4-en-3-on

9.3 g (17.0 mmol) 5α,6β-Dibromcholestan-3-on (92) und 5.4 g Natriumacetat wurde 1 h in 250 ml absolutem Ethanol gekocht. Das Ausgangsmaterial löste sich. Beim Abkühlen und vorsichtigen Verdünnen mit 200 ml Wasser fiel das Produkt aus, welches aus Aceton, dem ein wenig Ethanol zugesetzt war, umkristallisiert wurde. Man gewann 6.9 g 93 (87%) als farblose Nadeln.
Schmp.: 131 - 134°C Lit.[37]: 132°C
PMR (CCl_4): 5.69 ($W_{1/2}$~4Hz, 4-H), 4.86 ($W_{1/2}$~6Hz, 6α-H)
IR (CCl_4): 1680 (C=O), 1610 (C=C)

(94) 6α-Acetylthiocholest-4-en-3-on

5.0 g (10.8 mmol) 93 und 2.8 g (24.5 mmol) Kaliumthioacetat wurde 2 h bei 0°C in 120 ml Aceton gerührt. Bald fiel Kaliumbromid aus. Die Reaktionsmischung wurde in 300 ml Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Lösung wurde gründlich mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde am RV eingedampft. Durch Kristallisation aus PE wurden gelbliche Kristalle vom Schmp. 100 - 104°C (Lit.[35]: 102-105°C) erhalten.

PMR (CCl_4): 5.77 (s,1H, $W_{1/2}$~4Hz, 4-H), 4.18 (m,1H, $W_{1/2}$~2oHz, 6ß-H), 2.26 (s, $\underline{CH_3}C(O)S$-), 1.28 (19-CH_3), o.73 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 169o (C=O), 162o (C=C)
MS: 458 (28%)M^+, 416 (6o%)M^+-C_2H_2O, 385 (64%), 382 (1oo%)M^+-CH_3COSH

Zur weiteren Umsetzung konnte das Rohprodukt eingesetzt werden.

(95) 5α-Cholest-2-en

siehe D. Seebach et al.[31]

(96) 2α,3α-Epoxy-5α-cholestan

siehe F. Šorm et al.[38]

(97) 2ß-Allyl-5α-cholestan-3α-ol

8.9 g (23.o mmol) Epoxid 96 in 1oo ml Diethylether setzte man bei Rt innerhalb von 2.5 h mit einer Grignard-Suspension aus 3.3 g (136 mmol) Magnesium und 7.o g (91.1 mmol) 3-Chlorprop-1-en in 26o ml Diethylether um. Aufarbeitung wie bei 84 beschrieben ergab 9.3 g (94%) des Alkohols 97.
Schmp.: 166 - 168°C (Ethanol)
PMR: 6.2 - 4.8 (3H, olefinische Protonen), 3.9 (m,1H, 3ß-H), o.83 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)
IR: 365o (OH), 3o8o (=C-H), 164o (C=C)
MS: 428 (45%)M^+, 413 (15%), 41o (16%)M^+-H_2O, 395 (22%), 386 (1oo%)

(98) 2β-(But-3'-en-2'-yl)-5α-cholestan-3α-ol

2.0 g (5.17 mmol) des Epoxids 96 reagierte wie oben beschrieben mit einem Überschuß β-Methallylmagnesiumchlorid zu 1.6 g (70%) 98.
Schmp.: 128 - 130°C (Methanol)
PMR: 6.0 - 4.6 (3H, olefinische Protonen), 0.64 (18-CH_3),
IR (CCl_4): 3620 (OH), 3100 (=C-H), 1650 (C=C), 1010,
930 (-C=CH_2)
MS: 442 (17%)M^+, 427 (6%), 424 (25%)M^+-H_2O, 413 (21%), 409 (24%), 386 (78%)$M^+-C_4H_8$, 316 (31%)

(99) 2-Allyl-5α-cholestan-3-on

Jones-Oxidation von 9.2 g (21.4 mmol) des Alkohols 97 (siehe 85) ergab 8.7 g (95%) des Ketons 99 als farbloses Öl.
PMR: 6.1 - 4.8 (m, olefinische Protonen), 0.77 (19-CH_3),
0.68 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 3090 (=C-H), 1710 (C=O), 1645 (C=C), 1000, 920
MS: 426 (3%)M^+, 315 (40%), 245 (32%)

(100) 2-(But-3'-en-2'-yl)-5α-cholestan-3-on

1.2 g (2.71 mmol) Alkohol 98 ergab nach Jones-Oxidation (siehe 85) 1.04 g (87%) des Ketons 100 als farbloses Öl.
PMR (CCl_4): 5.7 - 4.8 (m, olefinische Protonen), 0.65 (18-CH_3)
IR: 1715 (C=O)
MS: 440 (100%)M^+, 425 (45%), 397 (17%), 285 (10%)

(1o1) 2-(2'-Oxoeth-1'-yl)-5α-cholestan-3-on

Oxidation von 2.7 g (6.32 mmol) 2-Allyl-5α-cholestanon 99 wie bei 86 ergab 2.7 g des rohen Aldehyds 1o1, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.
PMR: 9.65 (t, CHO)
IR: 1720 (C=O)

(1o2) 2-(1'-Oxoprop-2'-yl)-5α-cholestan-3-on

1.oo g (2.27 mmol) des Olefins 99 wurde mit OsO_4-$NaIO_4$ wie unter 86 beschrieben oxidiert. Das Rohprodukt wurde direkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.
PMR (CCl_4): 9.3o (d, J=3Hz, CHO), o.68 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 2750, 2700, 1708 (C=O)

(1o3) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-5α-cholestan-3-on

2.2 g (5.15 mmol) Olefin 99 ergab nach Oxidation und Säulenchromatographie (Laufmittel: PE-Aceton 1o:1) wie unter 135 angegeben 1.8 g (79%) des 1,4-Diketons 1o3.
Schmp.: 88 - 90°C (MeOH-Et_2O) Lit.[5]: 9o.5-92°C
PMR: 2.15 (s, $\underline{CH_3}CO$), 1.o8 (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)
IR: 1710 (C=O)

(1o4) 3α-Brom-5α-cholestan-2β-ol

Zu 9.2 g (24.8 mmol) Olefin 95 in 21o ml tert.-Butanol, 11o ml Dioxan und 1o ml Wasser wurde 5.1 g (28.6 mmol) N-Bromsuccinimid in 6o ml Dioxan und 5.8 ml 1N Perchlorsäure getropft. Nach 4o h bei Rt wurde die Lösung am RV auf ca. 1oo ml Volumen eingeengt, mit Wasser verdünnt und mit

Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde auf einer Kieselgelsäule (Eluens: PE-Aceton 2o:1) chromatographiert.
Ausbeute: 8.6 g (77%)
Schmp.: 127 - 13o°C Lit.[49]: 135-136°C (MeOH)
PMR (CCl_4): 4.2o - 3.95 (m, 3β-H und 2α-H), o.97 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 363o, 36oo - 33oo (OH)

(1o5) 2β,3β-Epoxy-5α-cholestan

Innerhalb von 2o min wurde 6.2 g (13.2 mmol) Bromhydrin 1o4 in 4o ml Diethylether bei Rt zu 15o ml einer 3 proz. isopanolischen KOH getropft. Bald fiel Kaliumchlorid aus. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und am RV weitgehend eingeengt. Extraktion, Waschen der Etherphase mit Wasser, Trocknen, Filtration und Eindampfen ergab nach Chromatographie (Eluens: PE-Aceton 1o:1) 4.o g (78%) 1o5.
Schmp.: 83 - 86°C (Methanol) Lit.[5o]: 89-9o°C

(1o6) 3α-Allyl-5α-cholestan-2β-ol

2.6 g (6.72 mmol) Epoxid 1o5 wurde wie in 97 beschrieben mit dem Allyl-Grignardreagenz umgesetzt.
Ausbeute: 2.o g (69%)
Schmp.: 182 - 184°C (Methanol)
PMR: 6.1 - 4.9 (m, olefinische Protonen), 3.58 (m, $W_{1/2}$=7Hz, 3β-H), o.97 (19-CH_3), o.65 (18-CH_3)
IR: 362o, 36oo - 32oo, 164o (C=C), 92o
MS: 428 (38%)M^+, 413 (21%), 41o (13%)M^+-H_2O, 386 (1oo%)

(107) 3-Allyl-5α-cholestan-2-on

Jones-Oxidation von 2.0 g (4.66 mmol) Alkohol 106 (siehe 92) ergab 2.0 g (100%) des Ketons 107 als dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl.
IR: 1710 (C=C), 1640 (C=C)

(108) 3-(2'-Oxoprop-1'-yl)-5α-cholestan-2-on

350 mg (0.820 mmol) 107 wurde wie in 135 angegeben mit Sauerstoff oxidiert. Man erhielt nach Säulenchromatographie (Eluens: PE-EE 5:1) 311 mg (85%) des 1,4-Diketons 108.
Schmp.: 142 - 144°C (Methanol)
PMR: 2.16 (s, 3'-CH_3), 0.82 (19-CH_3), 0.65 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1700 (C=O)
MS: 442 (100%)M^+, 427 (25%), 424 (13%), 399 (17%)M^+-C_2H_3O, 385 (14%)M^+-C_3H_5O

(109) 3β-Acetoxycholest-5-en

60 g (155 mmol) Cholesterin (Fluka) wurde zusammen mit 16.8ml Pyridin, 20 ml Acetanhydrid und 0.3 g 4-Pyrrolidinopyridin in 1.2 l Dichlormethan 24 h bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit verdünnter Salzsäure gewaschen, mit einer $NaHCO_3$-Lösung und Wasser neutralisiert und getrocknet. Nach Filtration wurde die Lösung am RV eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert.
Ausbeute: 58.2 g (87%)
Schmp.: 114 - 116°C (Aceton) Lit.[110]: 115-115°C

(11o) 3β-Acetoxy-5α-bromcholestan-6β-ol

56.4 g (131 mmol) Cholesterinacetat 1o9 wurde in 57o ml Dioxan und 42 ml Perchlorsäure (15 ml 7o proz. $HClO_4$ in 67.5 ml Wasser) gelöst und unter Eiskühlung innerhalb von 1o min mit 28.9 g (2o4 mmol) N-Bromacetamid versetzt. Man rührte 45 min bei Rt, dann tropfte man unter Eiskühlung 34o ml einer 1 proz. Natriumthiosulfatlösung zu, verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Ether. Die organische Lösung wurde wie üblich gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde am RV eingedampft. Umkristallisation aus Hexan lieferte 39.9 g (57%) 11o.

Schmp.: 165 - 168°C Lit.[57]: 168-169°C

PMR: 5.31 (m,1H, $W_{1/2}$~15Hz, 3α-H), 4.o8 (m,1H, $W_{1/2}$~8Hz, 6α-H), 1.98 (s, Acetat), 1.28 (s, 19-CH_3), o.65 (18-CH_3)

(111) 3β-Acetoxy-5α-brom-6β,19-oxidocholestan

Man erwärmte 135 g essigsäurefeuchtes Bleitetraacetat (ca. 25o mmol) und 53 g Calciumcarbonat in 4.o l Cyclohexan auf 8o°C. In die siedende Suspension wurde 25 g (1oo mmol) Iod und 38 g (72.3 mmol) des Bromhydrins 11o eingetragen. Der Ansatz wurde 5o min unter Bestrahlung mit einer 1ooo W Lampe gekocht, wobei die Iodfarbe allmählich vollständig verblasste. Die abgekühlte Mischung wurde über eine Celiteschicht filtriert, der Filterrückstand mit Petrolether nachgewaschen, das Filtrat mit Diethylether verdünnt, mit je 3oo ml einer 1o proz. Natriumthiosulfatlösung, dann Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde am RV eingedampft. Umkristallisation aus Methanol-Ether ergab 27.5 g (73%) der 19-funktionalisierten Verbindung 111.

Schmp.: 146 - 147°C Lit.[57]: 146-147°C

PMR: 5.1o (m,1H,$W_{1/2}$~2oHz, 3α-H), 4.o3 - 3.52 (m,3H, AB-System der 19-Methylenprotonen und 6α-H), 1.97 (s, Acetat) o.69 (18-CH_3)

IR: 1730 (C=O, Acetat), 1500, 1200, 950, 920, 860
MS: M^+ fehlt, 401 (73%)M^+-Br, 383 (67%)M^+-Br-H_2O, 371, 365, 353, 247

(113) 5α-Brom-6β,19-oxidocholestan-3-on

14 g (30.1 mmol) des Alkohols 112 wurde in 1360 ml Aceton bei Rt mit 8N Chromsäure (Jones-Reagenz) oxidiert. Nach 2 min wurde 5 ml iso-Propanol zugegeben. Die Mischung wurde in 2.5 l Wasser gegossen. Das dabei ausfallende Produkt wurde auf einer Fritte gesammelt und gründlich mit Wasser gewaschen. Das noch feuchte Rohprodukt wurde direkt zu 114 weiterverarbeitet. Beim Versuch, die Substanz zu trocknen und zu reinigen spaltete sich HBr ab.
PMR: 4.3 - 3.6 (3H,m, 19-CH_2 und 6α-H), 3.38 (1H,d, J_{AB}=17Hz), 2.84 (1H,bd,J_{AB}=17Hz, 4β-H), 0.73 (18-CH_3)
MS: M^+ fehlt, 398 (M^+-HBr)

(114) 6β,19-Oxidocholest-4-en-3-on

Das rohe β-Bromketon 113 wurde 45 min in 200 ml Triethylamin bei Rt gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1l Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Lösung wurde mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Filtration und Eindampfen ergab 12.0 g 114 als gelbes Öl (100%).
PMR: 5.51 (s,1H, 4-H), 4.43 (m,1H, 6α-H), 4.00 (d,1H, pro-S 19-H), 3.30 (d,1H, pro-R 19-H) 0.77 (18-CH_3)
IR: 1675 (C=O), 1030, 880
MS: 398 (100%)M^+, 383 (12%), 342 (43%), 340 (36%), 136 (94%) $C_8H_8O_2$,B-Ringspaltung

(115) 19-Hydroxycholest-4-en-3-on

12 g (30.1 mmol) 6β,19-Oxidocholestenon 114 wurde zusammen mit 30 g aktiviertem Zink[111] in 300 ml iso-Propanol, 10 ml Eisessig und 5 ml Wasser 4 h gekocht. Die Lösung wurde vom Zinkmetall abdekantiert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2.2 g Oxalsäuredihydrat 30 min in 200 ml Ethanol gekocht. Dann wurde am RV eingedampft, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und ausgeethert. Die etherischen Lösungen wurden mit einer $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde filtriert, eingedampft und aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 7.2 g (60%)

Schmp.: 140 - 141°C (Hexan) Lit.[60b]: 141°C (c-Hexan)

PMR: 5.84 (s,1H, 4-H), 4.03 und 3.80 (AB-System, J_{AB}=11Hz, 19-CH_2), 0.72 (18-CH_3)

MS: 400 (29%)M^+, 370 (100%)M^+-CH_2O

(116) 19-Oxocholest-4-en-3-on

7.7 g (19.4 mmol) des Alkohols 115 wurde mit 10.0 g (4 Äquivalente) Pyridiniumdichromat nach E.J. Corey[59] in 50 ml DMF in 12 h bei Rt zum Aldehyd 116 oxidiert. Die dunkle Reaktionsmischung wurde in 500 ml Wasser gegossen und ausgeethert. Nach Filtration durch Celite wurde mit Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Filtration und Eindampfen ergab ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl, das an der Luft recht instabil ist.

Ausbeute: 7.1 g (92%)

PMR (CCl_4): 9.83 (1H,s, 19-H), 5.77 (1H,s,breit, 4-H), 0.69 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 2710, 1715 (C=O, Aldehyd), 1675 (C=O, α,β-ungesättigtes Keton), 1615 (C=C), 1260, 865, 705

MS: 398 (M^+), 369 (M^+-CHO)

(118) 19-Norcholest-4-en-3-on

6.6 g (16.6 mmol) 19-Oxocholestenon 116 wurde in 2o ml Dichlormethan und 15o ml Methanol gelöst und 2 h in einer Argonatmosphäre mit 16 ml einer 4o proz. KOH bei 0°C gerührt. Der Ansatz wurde in 6oo ml einer gesättigten Kochsalzlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Filtrieren, Verdampfen des Lösemittels und Chromatographieren des Rückstandes über eine Kieselgelsäule (7ox4 cm) (Laufmittel: PE-EE 6.4:1) ergab 3.7 g (6o%) des gewünschten Produktes.
Schmp.: 59 - 62°C (Ethanol)
PMR: 5.78 (s, 4-H), o.73 ($18-CH_3$)
IR: 167o (C=O), 162o (C=C), 126o, 12o5, 97o, 86o
MS: 37o (1oo%)M^+, 215 (46%), 11o (53%) B-Ringspaltung

(119) 3β-Acetoxycholest-5-en-19-ol

15.8 g (3o.1 mmol) 111 wurde in 53o ml Eisessig und 23ml Wasser suspendiert und bei 45°C innerhalb von 15 min mit 1o5 g Zinkstaub unter Rühren versetzt. Nach 45 min bei 45 bis 5o°C wurde abgekühlt und vom überschüssigen Zink abfiltriert. Das Filtrat wurde am RV eingedampft und der Rückstand in Wasser und einem Ether-Methylenchloridgemisch verteilt. Die organische Phase wurde mit einer $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration verdampfte man das Lösemittel am RV und kristallisierte aus einem PE-Ether-Methylenchlorid um.
Ausbeute: 9.7 g (72%)
Schmp.: 119 - 12o°C Lit.[57]: 115-116°C
PMR: 5.7o (1H,m,$W_{1/2}$~8Hz, 6-H), 4.6 (1H,m,$W_{1/2}$~2oHz, 3α-H),
3.68 (2H, Zentrum eines AB-Systems, J_{AB}=11Hz, $19-CH_2$),
2.oo (s, Acetat), o.73 ($18-CH_3$)
IR: 348o, 172o, 1o2o

(12o) 3β,19-Diacetoxy-5-cholesten

9.5 g (21.3 mmol) 119 wurde mit 15 ml Acetanhydrid in 9o ml Pyridin 21 h stehengelassen. Man goß auf 2oo g Eis. Das Produkt kristallisierte bei -2o°C. Man filtrierte es ab und wusch es mit verdünnter Salzsäure und Wasser. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule gereinigt. (Laufmittel: Dichlormethan)

Ausbeute: 7.8 g (75%)

Schmp.: 66 - 68°C Lit.[51]: 69-7o°C

PMR: 5.54 (m, $W_{1/2}$~8Hz, 6-H), 4.5 (m,breit, 3α-H), 4.2 (dd, J_{AB}=12Hz, 19-CH_2), 1.99 (s, Acetat-19), 1.96 (s, 3β-Acetat), o.67 (18-CH_3)

IR: 171o (C=O)

(121) 3β,19-Diacetoxy-5α-cholestan

7.2 g (14.8 mmol) 12o wurde über o.5 g Pd-C (1o% Pd) in 3oo ml Ethanol bei Rt und Normaldruck innerhalb von 3o h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel am RV entfernt.

Ausbeute: 7.1 g (98%) als farbloses Öl

PMR: 4.64 (m,breit, 3α-H), 4.24 (breit, 19-CH_2), 2.o3 (s, 19-Acetat), 1.97 (s, 3β-Acetat), o.65 (18-CH_3)

IR: 171o (C=O)

(122) 5α-Cholestan-3β,19-diol

6.9 g (14.1 mmol) des Diacetats 121 wurde in 14o ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 6 ml einer 5o proz. Kalilauge 12 h gekocht. Man engte am RV ein auf etwa die Hälfte des Volumens und verdünnte mit Wasser. Das kristalline Rohprodukt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol-Methylen-

chlorid umkristallisiert.
Ausbeute: 5.6 g (98%)
Schmp.: 175 - 178°C (CH_2Cl_2-MeOH) Lit.[51]: 176-178°C
PMR (d^6-Aceton): 3.83 (s,breit, 19-CH_2), 3.6 (m,breit, 3α-H), o.71 (18-CH_3)
IR: 355o - 31oo, 1o9o
MS: 4o4 (2%)M^+, 386 (11%)M^+-H_2O, 374 (22%)M^+-CH_2O, 356 (8o%)M^+-H_2O-CH_2O

(123) 3-Oxo-5α-cholestan-19-säure

156 mg (1.17 mmol) Rutheniumdioxid wurde mit 2oo ml einer 1o proz. $NaIO_4$-Lösung in Wasser aufoxidiert. Die klare gelbe Lösung wurde in 2l Aceton gegossen, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Dieser Mischung fügt man schnell 5.4 g (13.3 mmol) des Diols 122 in 7oo ml Aceton zu. Man gab weitere 1oo ml der $NaIO_4$-Lösung zu und rührte 15 h bei Rt. Die Reaktion ließ sich dünnschichtchromatographisch (PE-EE 2.5:1 plus 2% Eisessig) verfolgen. Das überschüssige Reagenz wurde durch Zugabe von 3o ml iso-Propanol reduziert, die Lösung am RV auf ein Viertel des Volumens eingeengt, mit einer Kochsalzlösung versetzt und gründlich mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und eingedampft. Umkristallisation aus cyclo-Hexan ergab 3.2 g (57%) 123.
Schmp.: 172 - 176°C (c-Hexan) Lit.[51]: 174-177°C
PMR: 9.83 (breit, COOH), o.65 (18-CH_3)

(124) 3-Oxo-5α-cholestan-19-säuremethylester

Eine etherische Lösung von 3.2 g (7.68 mmol) der Säure 123 wurde wie üblich mit Diazomethan methyliert. Das Rohprodukt wurde an einer Filtriersäule chromatographiert. (Laufmittel: PE-Aceton 1o:1)

Ausbeute: 3.0 g (90%)
Schmp.: 75 - 77°C (Aceton-Wasser) Lit.[51]: 78°C
PMR: 3.70 (s, Methylester), 0.63 (18-CH_3)
IR: 1710 (C=O)
MS: 430 (25%)M^+, 398 (10%)M^+-MeOH, 370 (50%)M^+-AcOH

(125) 2α-Brom-3-oxo-5α-cholestan-19-säuremethylester

Zu 2.0 g (4.64 mmol) 124 in 55 ml Eisessig wurde 4.8 ml einer 1M Bromlösung in Eisessig (4.8 mmol) so langsam zugetropft, daß die zunächst auftretende Färbung jeweils verschwand. Sofort anschließend wurde der Ansatz mit 200 ml Wasser und 200 ml Ether versetzt. Nach Zugabe von 3.0 g KOH erhielt man eine klare wässrige Phase, die man abtrennte und verwarf. Die organische Schicht wurde mit einer 10 proz. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde am RV eingedampft. Es blieben 2.7 g eines gelblichen Öls. Da das Produkt empfindlich ist, wurde auf eine Abtrennung der weniger Nebenprodukte verzichtet.
PMR: 4.77 (1H, X-Teil eines ABX-Systems, J_{AX}~7Hz, J_{BX}~13Hz, 2β-H), 3.73 (3H,s, Methylester), 0.62 (18-CH_3)

(126) 3-Trimethylsiloxy-5α-cholest-2-en-19-säuremethylester

Eine Lösung von 2.5 g (4.8 mmol) rohem 125 und 5 ml Chlortrimethylsilan in 20 ml Ether wurde bei 0°C in eine Suspension von 1.0 g Zink (unmittelbar zuvor aktiviert[111]) in 1.0 ml N,N,N',N'-Tetramethylenethylendiamin (TMEDA) und 20 ml Ether innerhalb von 1 h eingetropft. Man rührte 13 h bei Rt unter Argon, verdünnte mit PE, setzte 1ml Triethylamin zu und filtrierte die Feststoffe unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß ab. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und lieferte 2.0 g des rohen Silylenolethers 126, der wegen seiner Empfindlichkeit nicht gereinigt wurde.

PMR: 4.72 (m,1H,$W_{1/2}$~10Hz, 2-H), 3.56 (3H,s, Methylester), 0.63 (18-CH_3), 0.16 (9H,s, Me_3SiO)

(127) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-3-oxo-5α-cholestan-19-säure-methylester

In einer trockenen Apparatur wurde unter Argon 824 mg (9.46 mmol) 2-Nitropropen[62] und 0,50 ml frisch destilliertes Zinn(IV)chlorid in 15 ml trockenem Dichlormethan bei -78°C gelöst. Innerhalb von 15 min tropfte man eine Lösung von 2.0 g des rohen Silylenolethers 126 in 15 ml Dichlormethan zu und rührte 1 h bei -78°C, dann 2 h bei 0°C. Der Ansatz wurde mit 5 ml Wasser versetzt und 10 min gekocht. Die organische Lösung wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösemittels erhielt man durch Säulenchromatographie (Eluens: PE-Aceton 10:1) 309 mg (15% über 3 Stufen) 127.
PMR: 3.77 (s, Estermethyl), 2.17 (s, 3'-CH_3), 0.61 (s, 18-CH_3)
IR: 1725 (C=O)
MS: 486 (11%)M^+, 468 (11%)M^+-H_2O, 426 (79%)$M^+-C_2H_4O_2$

(128) 2-Allyl-19-norcholest-4-en-3-on

Zu 13.1 mmol einer LDA-Lösung (siehe Vorbemerkungen) wurde bei -78°C innerhalb von 50 min eine Lösung von 1.08 g (2.91 mmol) 19-Norcholest-4-en-3-on (118) in 80 ml THF getropft. Es wurde 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde innerhalb von 40 min mit einer Lösung von 3.5 g (29 mmol) Allylbromid in 30 ml THF versetzt. Nach 2 h wurde innerhalb von 2 h auf -10°C erwärmt und vorsichtig mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolisiert. Nach Erwärmung auf Rt wurde ausgeethert, die organische Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Filtration, Eindampfen und Chromatographieren

(Eluens: PE-EE 8:1) ergab 56o mg 128 (47%) als farbloses Öl.
PMR: 6.2 - 4.8 (m, olefinische Protonen), 5.77 (s, 4-H),
o.72 ($18-CH_3$)
IR: 168o (C=O), 163o (C=C)
MS: 41o (42%)M^+, 371 (1oo%)

(129) 2-Allyl-cholest-4-en-3-on

1.39 g (3.61 mmol) Δ^4-Cholesten-3-on (72) wurde analog zu 126 unter kinetisch kontrollierten Bedingungen allyliert. Chromatographie (Laufmittel: PE-EE 1o:1) lieferte 848 mg 129 (55%) als farbloses Öl.
PMR: 5.67 (s, 4-H), 5.65 (m, $W_{1/2}$~3oHz, 2'-H), 5.1o (m, $W_{1/2}$~8Hz, 3'-H_a), 4.87 (m, $W_{1/2}$~8Hz, 3'-H_b), 1.1[illegible] (s, $19-CH_3$), o.72 (s, $18-CH_3$)
IR: 16[illegible]o (C=O), 162o (C=C), 1ooo, 92o
MS: 424 (1oo%)M^+, 4o9 (7%), 356 (51%)

(13o) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-19-norcholest-4-en-3-on

32o mg (o.779 mmol) 128 wurde wie in 135 angegeben oxidiert. Nach Säulenchromatographie (Eluens: PE-EE 5:1) wurde 196 mg (56%) 13o sauber isoliert. Desweiteren wurde 92 mg eines schwach verunreinigten Meterials erhalten.
PMR: 5.67 (s, 4-H), 2.17 (s, $3'-CH_3$), o.71 ($18-CH_3$)
MS: 426 (15%)M^+, 411 (4%), 268 (1oo%), 213 (4o%)

(131) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-cholest-4-en-3-on

Oxidation von 812 mg (1.91 mmol) 129 analog zu 135 ergab nach Chromatographie (Eluens: PE-EE 5:1) 774 mg (92%) der epimeren 2-Acetonylcholestenone 131, die nicht getrennt

wurden.

PMR: 5.59 (s, $W_{1/2}$~3Hz, 4-H), 2.17 (s, 3'-CH_3), 1.24 und 1.18 (19-CH_3), o.7o (18-CH_3)

IR: 17o5 (C=O, gesättigtes Keton), 166o (C=O, α,ß-ungesättigtes Keton, 1615 (C=C), 9oo, 86o

MS: 44o (93%)M^+, 425 (29%), 422 (18%), 382 (68%)

(132) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-19-nor-5ß-cholestan-3-on

8o mg Palladiumhydroxid[65b] wurde in 2 ml Pyridin in einer Wasserstoffatmosphäre bei Rt vorreduziert. In diese Katalysatorsuspension gab man 18o mg (o.422 mmol) 13o in 8 ml Pyridin und hydrierte 72 h bei Rt und Normaldruck. Man goß in Wasser, extrahierte mit Ether, wusch die organischen Phasen mit 3N Salzsäure, Wasser und $NaHCO_3$-Lösung und trocknete. Nach Filtration und Eindampfen blieb 18o mg eines dünnschichtchromatographisch (PE-EE, Methylenchlorid) einheitlichen Öls.

PMR: 2.17 (s, 3'-CH_3), o.69 (s, 18-CH_3)

IR (CCl_4): 17o5 (C=O)

MS: 428 (29%)M^+, 413 (2%), 41o (5%), 37o (21%)

(133) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-5ß-cholestan-3-on

751 mg (1.7o mmol) des Epimerengemisches 131 wurde unter den Bedingungen von 132 innerhalb von 5 Tagen hydriert. Es entstand das 5 - (1o3) und das gewünschte 5ß-Produkt 133 im Verhältnis 3:7. Trennung auf einer Lobar-Fertigsäule (Eluens: PE-Aceton 2o:1) ergab zuerst 3o8 mg (41%) 133.

Schmp.: 91 - 93°C

PMR: 2.1o (s, 3'-CH_3), 1.1o (19-CH_3), o.66 (18-CH_3)

IR: 171o (C=O)

(134) 2-Allyl-19-nor-5α-cholestan-3-on

Trockenes Ethylamin (aus 12o g Ethylammoniumchlorid, zweimal von Natrium abdestilliert) wurde in das auf -78°C gekühlte Reaktionsgefäß einkondensiert. 26o mg (37 mmol) Lithiumschrot wurde zugegeben. Nach 3o min wurde in die tiefblaue Mischung eine Lösung von 54o mg (1.31 mmol) 128 und 1.o ml t.-Butanol in 1o ml absolutem THF getropft. Nach 3o min wurden 5 ml Wasser zugesetzt, wobei die blaue Farbe verschwand. Das Ethylamin wurde im WV abgepumpt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ausgeethert. Die etherischen Phasen wurden mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abfiltrieren des Magnesiumsulfats und Eindampfen wurde das Produktgemisch säulenchromatographisch aufgetrennt (Laufmittel: PE-EE 7:1). Nach 122 mg (23%) des gewünschten 134 wurden neben Mischfraktionen noch 1oo mg des Ausgangsprodukts zurückisoliert. 134 wurde als farbloses Öl erhalten.
PMR: 6.2 - 4.7 (3H,m, olefinische Protonen), o.69 (18-CH_3)
IR: 1716 (C=O), 1626 (C=C)

(135) 2-(2'-Oxoprop-1'-yl)-19-nor-5α-cholestan-3-on

Man rührte 15o mg Palladium(II)chlorid in 2.5 ml DMF und o.2 ml Wasser 2o min in einer Sauerstoffatmosphäre. Dieser braunen Suspension setzte man 1o5 mg (o.254 mmol) der Allylverbindung 134 in 7 ml DMF zu und rührte 24 h bei Rt in einer Sauerstoffatmosphäre bei Normaldruck. Die Reaktionsmischung wurde in 1o ml 3N Salzsäure gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden mit $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Filtration und Eindampfen ergab 1o5 mg (94%) 135 als dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl.
PMR: 2.15 (s, 3'-CH_3), o.7o (18-CH_3)
IR: 1716 (C=O)
MS: 428 (1oo%)M^+, 372 (38%), 288 (11%), 273 (31%)

(136) 19-Nor-5α-cholestan-3-on

1.6o g (4.31 mmol) 19-Norcholestenon 118 wurde in Ethylamin mit Lithium unter den Bedingungen von 134 reduziert. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: PE-EE 8:1) resultierten 1.33 g (83%) 136.
Schmp.: 127 - 129°C (MeOH-Et_2O) Lit.[54]: 13o-132°C
PMR (CCl_4): o.69 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 172o (C=O)
MS: 372 (46%)M^+, 232 (15%), 217 (1oo%)

(137) 3-Acetoxy-19-nor-5α-cholest-2-en

1.65 g (4.43 mmol) Keton 136 wurde in 8o ml trockenem Essigsäureethylester, der o.1 ml 7o proz. Perchlorsäure und 9.6 ml Essigsäureanhydrid enthielt, in einer Argonatmosphäre 3o min gerührt. Man gab o,3 g festes Natriumacetat zu und dampfte im Vakuum die flüchtigen Bestandteile ab. Der Rückstand wurde chromatographiert. (Eluens: PE-EE 15:1)
Ausbeute: 1.oo g (54%)
Schmp.: 92 - 93°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 5.17 (1H,m, 2-H), 1.99 (s, Acetat), o.66 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 414 (2%)M^+, 372 (72%)M^+-C_2H_2O, 354 (77%)

(138) 3-Acetoxy-2,3-oxido-19-nor-5α-cholestan

948 mg (2.28 mmol) 137 wurde in 15 ml Methylenchlorid gelöst und bei -5°C mit 8o2 mg einer ca. 8o proz. meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die Mischung wurde 27 h bei -5 bis -1o°C gerührt und anschließend in eine 5 proz. K_2CO_3-Lösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Schicht mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Auf eine weitere Reinigung des empfindlichen Produktes (91o mg)

mußte verzichtet werden.
PMR (CCl_4): 3.07 (m, 2-H), 1.94 (s, Acetat), 0.63 (18-CH_3)

(139) 2α-Acetoxy-19-nor-5α-cholestan-3-on

805 mg des rohen Epoxids 138 wurde in einer Argonatmosphäre 15 min auf 200°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Rt wurde das Produkt chromatographisch gereinigt.(Laufmittel: PE-EE 6.4:1)
Ausbeute: 323 mg (37% über zwei Stufen)
Schmp.: 156 - 160°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 4.98 (m,1H, 2B-H), 2.03 (s, Acetat), 0.68 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1740 (C=O, Ester), 1720 (C=O, Keton), 1230
MS: 430 (27%)M^+, 388 (6%)M^+-C_2H_2O, 370 (38%)M^+-AcOH, 276 (12%), 275 (19%)M^+-$C_{11}H_{23}$, 215 (43%)

(141) 19-Nor-5α-cholestano[2,3-b]furan-5'(2'B-H)-on

241 mg (1.97 mmol) des Lithiumsalzes des Essigsäuretertiärbutylesters[71] in 10 ml THF wurde unter Argon bei -75°C zu 295 mg (0.685 mmol) des Ketons 139 in 10 ml THF getropft. Die Lösung wurde 1 h unter Erwärmung auf -10°C gerührt, dann mit 0.2 ml Wasser hydrolysiert. Der Ansatz wurde am RV vom THF befreit und der Rückstand 1 h mit einer 5 proz. methanolische Kalilauge gekocht. Man verdünnte mit Wasser und etherte aus. Die etherischen Phasen wurden am RV eingedampft. Der Rückstand wurde mit 45 mg Natriumacetat in 5 ml Acetanhydrid 4 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde am RV eingeengt und mit Ether extrahiert. Die organische Lösung wurde mit einer $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet,filtriert und eingedampft. Durch Säulenchromatographie (Eluens: PE-EE 5:1) ließen sich 39 mg (13%) 141 sauber abtrennen.
Schmp.: 155 - 160°C (Methanol)

PMR: (CCl_4) 5.47 (breites s,$w_{1/2}$~4Hz, 4'-H), 4.48 (m,$w_{1/2}$~18Hz, 2β-H), 0.68 (18-CH_3)
IR: (CCl_4) 1750 (C=O), 1650 (C=C, Butyrolacton), 890
MS: 412 (50%)M^+, 270 (18%), 258 (79%), 257 (100%)M^+-$C_{11}H_{23}$

(142) 5α-Cholest-1-en-3-on

(über das α-Phenylselenoketon)[112]
11 g (28.4 mmol) Cholestanon 60, sowie 5.4 g (17.2 mmol) Diphenyldiselenid wurde in 230 ml Essigsäureethylester gelöst und langsam mit einer Lösung von 2.32 g (17.2 mmol) Sulfurylchlorid in 20 ml Essigester bei Rt versetzt. Die auftretende orangerote Färbung verblasste allmählich. Nach 2 h wurde der Ansatz zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die organische Lösung wurde mit 110 ml THF verdünnt und unter Eiskühlung vorsichtig mit 7 ml einer 35 proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei Rt gerührt, dann mit Wasser, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung und wiederum Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösung wurde filtriert und am RV eingedampft. Der Rückstand wurde über eine kurze Kieselgelschicht (Laufmittel: PE-Aceton 20:1) filtriert.
Ausbeute: 6.5 g (59%)
Schmp.: 94 - 97°C (Methanol) Lit.[112]: 95-97°C
PMR: 7.00 (d,J=10Hz, 1-H), 5.65 (d,J=10Hz, 2-H), 1.00 (19-CH_3) 0.71 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 3040 (=C-H), 1685 (C=O, α,β-ungesättigtes Keton)
MS: 384 (24%)M^+

Die Herstellung des 5α-Cholest-1-en-3-on (142) erfolgte auch nach der Vorschrift von H.R. Nace[113] bzw. G.F.H. Green[114] über das 2α-Brom-5α-cholestan-3-on in 68% Ausbeute.

(145) 2-Allyl-1α-methyl-5α-cholestan-3-on

Bei 0 bis -5°C tropfte man zu 3.29 g (16.0 mmol) Kupfer(I)-bromiddimethylsulfidkomplex[79] in 15 ml Dimethylsulfid und 20 ml Diethylether innerhalb von 15 min 20 ml einer 5 proz. Methyllithiumlösung (32 mmol) in Ether. Die blaßgelbe Lösung wurde auf -25°C gekühlt und innerhalb von 35 min mit 2.5 g (6.50 mmol) Cholestenon 142 in 60 ml Diethylether versetzt. Man rührte 1 h unter Erwärmung auf -10°C, destillierte bei dieser Temperatur den größten Teil des Lösemittels im Vakuum ab und verdünnte mit 40 ml THF. Dann tropfte man 7.15 g (59 mmol) Allylbromid in 20 ml HMPT und 20 ml THF ein. Die Mischung wurde 12 h bei Rt nachgerührt, dann wurden die Lösemittel im WV abdestilliert, der Rückstand mit wässrigem Ammoniak hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die etherischen Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelsäule (Eluens: PE-EE 15:1) chromatographiert. Man eluierte 457 mg (16%) 145.

PMR: (CCl_4) 6.0 - 4.8 (3H,m, olefinische Protonen), 1.17 (19-CH_3), 0.81 (d,J=7Hz, 1α-CH_3), 0.67 (s,18-CH_3)

IR: (CCl_4) 3070 (=C-H), 1710 (C=O, gesättigtes Keton), 1640 (C=C), 1000, 915

MS: 440 (20%)M^+, 425 (7%), 123 (100%) $C_8H_{11}O$

Anschließend wurde 1.10 g des 1α-Methyl-5α-cholestan-3-ons[81] eluiert.

Schmp.: 126 - 129°C (Methanol)

PMR: 1.10 (19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)

IR: (CCl_4) 1710 (C=O)

MS: 400 (76%)M^+, 385 (15%), 329 (15%), 314 (45%), 260 (13%), 245 (65%)

(146) 1α-Methyl-2-(2'-oxoprop-1'-yl)-5α-cholestan-3-on

"Tsuji-Oxidation" von 41o mg (o.93o mmol) 145 (siehe 135) ergab nach Säulenchromatographie (Eluens: PE-EE 8:1) 273 mg (64%) des 1,4-Diketons 146.
Schmp.: 125 - 128°C (Ethanol)
PMR (CCl_4): 3.1o - 2.5o (m,3H), 2.1o (s, 3'-CH_3), 1.2o (s, 19-CH_3), o.84 (d, J=7Hz, 1α-CH_3), o.66 (s, 18-CH_3)
IR: 17o5 (C=O)
MS: 456 (11%)M^+, 438 (16%), 399 (1oo%)

(147) 4β,5β-Epoxycholestan-3-on

Unter Eiskühlung tropfte man zu 1o.o g (26.o mmol) Cholestenon 72 in 1ooo ml Methanol synchron 4o ml 4.oN Natronlauge und 4o ml 3o proz. Wasserstoffperoxidlösung. Man ließ die Mischung 48 h bei dieser Temperatur, engte auf ca. das halbe Volumen am RV ein, versetzte mit gesättigter Kochsalzlösung und etherte aus. Die organische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 5.o g (48%)
Schmp.: 115 - 117°C (MeOH-H_2O) Lit.[87]: 116-117°C
PMR: 2.9o (s, 4-H), 1.13 (19-CH_3), o.67 (18-CH_3)
IR: 171o (C=O)
MS: 4oo (65%)M^+, 385 (13%), 382 (2o%)M^+-H_2O, 372 (28%)M^+-CO, 328 (59%), 287 (31%)M^+-C_8H_{17}, 245 (23%)M^+-$C_{11}H_{23}$

(148) 4-Methoxycholest-4-en-3-on

4.9 g (12.2 mmol) 147 wurde mit 49 ml 4.o% Natronlauge in 61o ml Methanol unter Argon 12 h gekocht. Es wurde von einer geringen Menge eines braunen Öls abdekantiert, mit Wasser ver-

dünnt und auf 0°C gekühlt. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und zweimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 2.1 g (41%)
Schmp.: 133 - 134°C (MeOH-H_2O) Lit.[88]: 133-135°C
PMR (CCl_4): 3.52 (3H,s, OCH_3), 3.03 (1H,m, 6α-H), 1.17 (19-CH_3), 0.70 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1690 (C=O), 1610 (C=C)
MS: 414 (100%)M^+, 399 (16%), 371 (92%), 154 (96%)M^+-$C_{19}H_{32}$

(149) 2α-(2'-Hydroxy-1'-tetrahydropyranoxypropyl-3'-yl)-4-methoxycholest-4-en-3-on

Zu 13.1 mmol einer LDA-Lösung (siehe Vorbemerkungen) wurde bei -60°C innerhalb von 60 min 644 mg (1.55 mmol) 148 in 40 ml THF getropft. Nach 25 min wurde eine Lösung von 2.03 g Zinkchlorid in 30 ml THF eingetropft. Anschließend setzte man 1.58 g Acetoltetrahydropyranylether[115] in 50 ml THF innerhalb von 30 min zu. Die klare Lösung wurde 4 h unter Erwärmung auf -20°C gerührt, dann mit 80 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde separiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel am RV entfernt. Das ölige Rohprodukt enthielt noch Acetoltetrahydropyranylether. Auf eine Abtrennung wurde verzichtet.

(151) 2-Allyl-4-methoxycholest-4-en-3-on

Zu 13.1 mmol einer LDA-Lösung (siehe Vorbemerkungen) wurde bei -70°C innerhalb von 60 min 2.0 g (4.82 mmol) 148 in 80 ml THF getropft. Die Lösung wurde dann mit 5.9 g Allylbromid und 7.0 ml HMPT in 10 ml THF versetzt und 14 h bei -20°C gerührt. Man hydrolysierte und extrahierte mit Ether. Die organische

Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand ergab nach Chromatographie (Eluens: PE-EE 3:1) 960 mg (43%) 151 als Öl.
PMR: 5.9 - 4.8 (m, olefinische Protonen), 3.57 (s, OCH_3), 1.17 (19-CH_3), 0.71 (18-CH_3)
IR: 3060 (=C-H), 1680 (C=O), 1620 (C=C), 870
MS: 484 (68%)M^+, 439 (45%), 426 (100%)

(152) 4-Methoxy-2-(2'-oxoprop-1'-yl)-cholest-4-en-3-on

983 mg (1.94 mmol) 151 wurde wie unter 135 angegeben in 22 h oxidiert.
Ausbeute: 764 mg (83%)
PMR: 3.54 (s, OCH_3), 2.19 (s, 3'-CH_3), 1.25 (19-CH_3), 0.71 (18-CH_3)
MS: 470 (10%)M^+, 455 (8%), 440 (6%)M^+-CH_2O

(153) 1α,2α-Epoxy-5α-cholestan-3-on

Zu 6.5 g (16.9 mmol) 142 in 710 ml Methanol wurde bei Rt 3.6 ml 5N Natronlauge, anschließend 22.7 ml 30 proz. Wasserstoffperoxidlösung getropft. Nach 15 min wurde die Mischung auf -5°C gekühlt und vorsichtig mit 20 ml Wasser versetzt. Das farblose Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser und Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 4.7 g (69%)
Schmp.: 126 - 127°C (Ethanol) Lit.[116]: 126-127°C
PMR (CCl_4): 3.36 (d,J=4.5Hz, 2β-H), 3.03 (d,J=4.5Hz, 1β-H), 0.85 (19-CH_3), 0.67 (18-CH_3)
IR (CCl_4): 1715 (C=O)
MS: 400 (59%)M^+, 385 (5%), 246 (21%), 245 (20%), 231 (19%)

(154) 2-Methoxy-5α-cholest-1-en-3-on

4.7 g (11.7 mmol) Epoxiketon 153 wurde in 430 ml Methanol mit 14.1 ml 12N Natronlauge 2.5 h zum Rückfluß erhitzt. Man engte die Lösung am RV auf ca. 200 ml Volumen ein, verdünnte mit Wasser, sättigte mit Kochsalz und extrahierte mit Ether. Trocknen, Filtrieren, Eindampfen und Chromatographieren (Cluens: PE-EE 5:1) ergab 4.6 g (94%) 154.

Schmp.: 69 - 70°C (EtOH-H_2O) Lit.[117]: 70-71°C

PMR: 5.97 (1H,s, 1-H), 3.54 (3H,s, OCH_3), 1.01 (19-CH_3), 0.70 (18-CH_3)

IR (CCl_4): 1695 (C=O), 1615 (C=C)

MS: 414 (100%)M^+, 399 (17%), 382 (3%)M^+-CH_3OH, 300 (33%) M^+-$C_6H_{10}O_2$, 152 (42%)M^+-$C_{19}H_{34}$, 137 (42%)

UV (EtOH): 264 (8200)

(155) 4-Allyl-2-methoxy-5α-cholest-1-en-3-on

Zu 13.1 mmol einer LDA-Lösung (siehe Vorbemerkungen) wurde bei -60°C innerhalb von 70 min 978 mg (2.36 mmol) 154 in 80 ml THF eingetropft. In die klare Lösung wurde 7.1 g Allylbromid und 2.0 ml HMPT in 80 ml THF getropft. Der Ansatz wurde 24 h unter langsamer Erwärmung auf Rt gerührt, dann hydrolysiert und ausgeethert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden getrocknet, filtriert und am RV eingedampft. Durch Chromatographie (Laufmittel: PE-EE 5:1) erhielt man zuerst 324 mg des diallylierten Produktes, dann 463 mg (43%) 155 als Öl.

PMR: 6.0 - 4.7 (m, olefinische Protonen), 5.88 (s, 1-H), 3.50 (3H,s, OCH_3), 1.03 (19-CH_3), 0.69 (18-CH_3)

IR: 3060 (=C-H), 1680 (C=O), 1620 (C=C), 920

MS: 454 (100%)M^+, 439 (25%), 426 (28%), 413 (62%), 177 (39%), 151 (85%)

(156) 2-Methoxy-4-(2'-oxoprop-1'-yl)-5α-cholest-1-en-3-on

440 mg (0.967 mmol) 155 wurde innerhalb von 20 h wie bei 135 angegeben oxidiert.
Ausbeute: 395 mg (86%)
PMR: 5.93 (s, 1-H), 3.50 (s, OCH_3), 2.13 (s, 3'-CH_3),
1.07 (19-CH_3), 0.69 (18-CH_3)

7. Literaturverzeichnis

1) a) F. Šorm, Pure & Appl. Chem. 21, 263 (1970)
   b) H. Hikino, C. Konno, Heterocycles 4, 817 (1976)
   c) A. R. Pinder, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 34, 81 (1977)
2) a) L. Novotný, J. Jizba, V. Herout, F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Commun. 27, 1393 (1962)
   b) L. Novotný, Z. Samek, J. Harmatha, F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Commun. 34, 336 (1969)
   c) H. Nagano, T. Takahashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 45, 1935 (1972)
3) H. Nagano, Y. Tanahashi, Y. Moriyama, T. Takahashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 46, 2840 (1973)
4) G. Snatzke, private Mitteilung
5) R. Grosser, Dissertation, Ruhr-Uni. Bochum (1979)
6) W. Lindner, Diplomarbeit, Ruhr-Uni. Bochum (1979)
7) A.A. Macco, R.J. de Brouwer, P.M.M. Nossir, E.F. Godefroi, H.M. Buck, J. Org. Chem. 43, 1591 (1978)
8) A.A. Macco, H.M. Buck, J. Org. Chem. 46, 2655 (1981)
9) T. Komeno, H. Iwakura, K. Takeda, Heterocycles 10, 207 (1978)
10) M.B. Robin, Higher Excited States of Polyatomic Molecules, Vol.1, Academic Press, New York (1974) S.180
11) a) E.J. Corey, Pure & Appl. Chem. 14, 19 (1967)
    b) D. Seebach, Angew. Chem. 91, 259 (1979)
12) K. Takeda, T. Komeno, S. Ishihara, Chem. Pharm. Bull. 12, 1433 (1964)
13) vergleiche:
    a) Z. Arnold, J. Zemlička, Proc. Chem. Soc. (London) 227 (1958)
    b) W. Ziegenbein, W. Lang, Chem. Ber. 93, 2743 (1960)
    c) L.A.Paquette, B.A. Johnson, F.M. Hinga, Org. Synth. Coll. Vol.V, 215 (1973)

14) a) S. Hauptmann, M. Weißenfels, M. Scholz, E.M. Werner, H.J. Köhler, J. Weisflog, Tetrahedron Lett. (1968), 1317
b) M. Weissenfels, M. Pulst, J. prakt. Chem. 315, 873 (1973)
c) S. Hauptmann, E.M. Werner, J. prakt. Chem. 314, 499 (1972)
15) D.N. Kirk, M.P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanism, Elsevier, New York (1968)
16) H. Kaneko, Y. Yamato, M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull. 16, 1200 (1968)
17) S.D. Tilak, H.S. Desai, S.S. Gupte, Tetrahedron Lett. 1609 (1964)
18) C. Huynh, S. Julia, Bull. Soc. Chim. Fr. 4402 (1971)
19) R.O. Clinton, R.L. Clarke, F.W. Stonner, A.J. Mason, K.F. Jennings, D.K. Phillips, J. Org. Chem. 27, 2800(1962)
20) E.W. Garbisch, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1696 (1963)
21) R.D. Clark, C.H. Heathcock, J. Org. Chem. 41, 636 (1976)
22) C.W. Shoppee, A.B. Devine, R.E. Lack, J. Chem. Soc. (1965), 6458
23) siehe Lit. 102) S.305
24) M. Tima, Dissertation, Bochum (1979), 30
25) R.J. Porter, N. Baldas, Mass Spectroscopy of Heterocyclic Compounds, Holden Day, San Francisco (1967), S.63
26) Übersichtsartikel:
A.A. Achrem, A.M. Moiseenkov, V.N. Dobrynin, Usp. Chim. 37, 1025 (1968)
27) G.W. Kabalka, R. Hutchins, N. R. Natale, D.T.C. Yang, V. Broach, Org. Synth. 59, 42 (1980)
28) V. Šanda, J. Fajkoš, Coll. Czech. Chem. Commun. 32, 3726 (1967)
29) a) F. Duus, Tetrahedron 32, 2817 (1976)
b) F. Duus, Acta Chem. Scand. Ser.B, 27, 466 (1973)
30) J. d'Angelo, Tetrahedron 32, 2979 (1976)
31) R. Dammann, M. Braun, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 59, 2821 (1976)

32) E.A. Hill, J. Organometal. Chem. 91, 123 (1975)
33) A. Fürst, R. Scotoni jr., Helv. Chim. Acta 36, 1332 (1953)
34) J. Tsuji, I. Shimizu, K. Yamamoto, Tetrahedron Lett. 2975 (1976)
35) K. Takeda, T. Komeno, S. Ishihara, Chem. Pharm. Bull. 11, 500, (1963)
36) L.F. Fieser, Org. Synth. Coll. Vol.IV, 195 (1973)
37) E. Dane, Yu Wang, W. Schulte, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 245, 80 (1937)
38) J. Malunowicz, J. Fajkoš, F. Šorm, Coll. Czech. Chem. Commun. 25, 1359 (1960)
39) G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R.V. Coombs, J. Tsuji, J. Amer. Chem. Soc. 87, 275 (1965)
40) E. Valentin, G. Pitacco, F.P. Colonna, A. Risalti, Tetrahedron 30, 2741 (1974)
41) I. Fleming, A.V. Kemp-Jones, W.E. Long, E.J. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin II, 7 (1976)
42) R. Ramaseul, A. Rassat, Bull. Chim. Soc. Fr. (1963), 2214
43) a) D.L. Klayman, W.H. Günther, Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology, Wiley (1973) Chapter XI B
b) N.N. Magdesieva, Adv. Heterocycl. Chem. 12, 1 (1970)
c) S. Gronowitz, Org. Comp. Sulphur, Selenium, Tellurium 5, 247 (1979)
44) C. Paal, Chem. Ber. 18, 2255 (1885)
45) S. Gronowitz, Chemica Scripta 12, 11 (1977)
46) K.E. Schulte, J. Reisch, D. Bergenthal, Chem. Ber. 101, 1540 (1968)
47) D.L. Klayman, T.S. Griffin, J. Amer. Chem. Soc. 95, 197 (1973)
48) H. Adinolfi, M. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro, Steroids 24, 135 (1974)
49) T. Nakano, M. Hasegawa, C. Djerassi, Chem. Pharm. Bull. 11, 465 (1963)
50) G.H. Alt, D.H.R. Barton, J. Chem. Soc. (1954), 4284

51) G. Snatzke, B. Weßling, Liebigs Ann. Chem. (1979), 1028
52) a) B.M. Trost, T.N. Salzmann,
J. Amer. Chem. Soc. 95, 6840 (1973)
b) B.M. Trost, G.S. Massiot,
J. Amer. Chem. Soc. 99, 4405 (1977)
53) R. Villotti, H.J. Ringold, C. Djerassi,
J. Amer. Chem. Soc. 82, 5693 (1960)
54) A. Bowers, H.J. Ringold, R.I. Dorfman,
J. Amer. Chem. Soc. 79, 4556 (1957)
55) G.M. Rubottom, R.C. Mott, D.S. Krueger,
Synth. Commun. 7, 327 (1977)
56) K. Heusler, J. Kalvoda, in J. Fried, J.A. Edwards (Ed.),
Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol. II, (1972),
S.237, und dort zitierte Literatur
57) J. Kalvoda, K. Heusler, H. Überwasser, G. Anner,
A. Wettstein, Helv. Chim. Acta 46, 1361 (1963)
58) A. Bowers, R. Villotti, J.A. Edwards, E. Denot,
O. Halpern, J. Amer. Chem. Soc. 84, 3204 (1962)
59) E.J. Corey, G. Schmidt, Tetrahedron Lett. (1979), 399
60) a) M. Akthar, D.H.R. Barton,
J. Amer. Chem. Soc. 86, 1528 (1964)
b) H. Dannenberg, H.G. Neumann, D. Dannenberg-
von Dresler, Liebigs Ann. Chem. 674, 152 (1964)
61) A.W. Burgstahler, M.E. Sanders, Synthesis (1980), 400
62) M. Miyashita, T. Yanami, A. Yoshikoshi,
a) J. Amer. Chem. Soc. 98, 4679 (1976)
b) Org. Synth. 60, 117 (1981)
63) R.A. Lee, L. McAndrews, K.M. Patel, W. Reusch,
Tetrahedron Lett. (1973), 965
64) M. Tanabe, D.F. Crowe,
J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1973), 564
65) a) N. Tsuji, J. Susuki, M. Shiota, I. Takahashi,
S. Nishimura, J. Org. Chem. 45, 2729 (1980)
b) S. Nishimura, M. Shimahara, M. Shiota,
J. Org. Chem. 31, 2394 (1966)

66) a) R.F. Zürcher, Helv. Chim. Acta 46, 2054 (1963)
b) W. Arnold, W. Meister, G. Englert,
Helv. Chim. Acta 57, 1559 (1974)
67) a) Y. Miyahara, T. Inazu, T. Yoshino,
Chem. Lett. 397 (1980)
b) V.G. Kharchenko, N.A. Markushina, T.J. Gubina,
Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 255, 1144 (1980)
C.A. 94, 192020 (1980)
68) R. Grosser, G. Snatzke, unveröffentliche Resultate
69) A. Svensson, R. Hakansson, Chemica Scripta 18,202 (1981)
70) K.L. Williamson, W.S. Johnson,
J. Org. Chem. 26, 4563 (1961)
71) M.W. Rathke, D.F. Sullivan,
J. Amer. Chem. Soc. 95, 3050 (1973)
72) J.R. Bull, A. Tuinman, J. Chem. Soc. Perkin I,(1976),212
73) H. Minato, T. Nagasaki, J. Chem. Soc. (C), 377 (1966)
74) G. Stork, G.L. Nelson, F. Rouesac, O. Gringore,
J. Amer. Chem. Soc. 93, 3091 (1971)
75) R.K. Boeckman Jr., J. Org. Chem. 38, 4450 (1973)
76) S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, M. Sisti,
Tetrahedron Lett. 21, 2337 (1980)
77) a) S. Bernasconi, M. Ferrari, P. Gariboldi, G. Jommi,
M. Sisti, R. Destro, J. Chem. Soc. Perkin I,
(1981) 1994
b) S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, S. Montanari,
M. Sisti, J. Chem. Soc. Perkin I, (1981), 2394
c) S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, M. Sisti,
P. Tavecchia, J. Org. Chem. 46, 3719 (1981)
78) vergleiche:
T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, M. Kobayashi, S. Miura,
S. Ishimoto, Tetrahedron 33, 1105 (1977)
79) H.O. House, Chia-Yeh Chu, J.M. Wilkins, M.J. Umen,
J. Org. Chem. 40, 1460 (1975)
80) E. Toromanoff, Tetrahedron 36, 2809 (1980)
81) A. Mori, Chem. Pharm. Bull. 10, 386 (1962)
82) Y.S. Rao, Chem. Rev. 76, 625 (1976)

83) L. Syper, Tetrahedron Lett. (1966), 4493
84) J.P. Conjat, P. Cagniant, D. Cagniant, M. Mirjolet, Tetrahedron Lett. (1975), 2885
85) J.T. Pinhey, S. Sternhell, Tetrahedron Lett. (1963),275
86) H. Hagiwara, H. Uda, T. Kodama, J. Chem. Soc. Perkin I, (1980), 963
87) Pl.A. Plattner, H. Heusser, A.B. Kulkarni, Helv. Chim. Acta 31, 1822 (1948)
88) W. Reusch, R. LeMahieu, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1669 (1963)
89) G.A. Olah, S.C. Narang, B.G.B. Gupta, R. Malhotra, J. Org. Chem. 44, 1247 (1979)
90) M. Barfield, B. Chakrabarti, Chem. Rev. 69, 757 (1969)
91) a) N.S. Bhacca, J.E. Gurst, D.H. Williams, J. Amer. Chem. Soc. 87, 302 (1965)
b) N.S. Bhacca, D.H. Williams, Application of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry: Illustrations from Steroid Field. Holden-Day, San Francisco (1964) 115ff
92) M. Lemonnier, G. Linstrumelle, S. Julia, Bull. Soc. Chim. Fr. (1972), 169
93) J.E. Baldwin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1976), 738
94) M.W. Barrett, R.D. Farrant, D.N. Kirk, J.D. Mersh, J.K.M. Sanders, W.L. Duax, J. Chem. Soc. Perkin II, (1982), 105, und dort zitierte Literatur
95) G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, Angew. Chem. 90, 602 (1978)
96) vergleiche:
F. Bohlmann, H. Franke, Chem. Ber. 104, 3229 (1971)
97) J.W. Blunt, J.B. Stothers, Org. Magn. Reson. 9, 439 (1977)
98) M. Tada, T. Sato, T. Takahashi, K. Tori, I. Horiba, K. Kuriyama, J. Chem. Soc. Perkin I, (1981),2695
99) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen. Springer, Berlin (1976), S. M55

100) P. Lazlo, Bull. Chim. Soc. Fr. (1964), 2658

101) H. Beierbeck, J.R. Saunders, J.W. ApSimon, Can. J. Chem. 55, 2813 (1977)

102) L.F. Fieser, M. Fieser, Steroide. Verlag Chemie, Weinheim (1961)

103) z.B.: S. Gronowitz, B. Gestblom, R.A. Hoffman, Acta Chem. Scand. 15, 1201 (1961)

104) F.J. Barton, R.W. Roth, J.G. Verkade, J. Amer. Chem. Soc. 94, 8854 (1972)

105) Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme, Stuttgart (1959), 4.Aufl. Bd.1/2, S.321

106) J.E. Bollinger, J.L. Courtney, Aust. J. Chem. 17, 440 (1964)

107) Wuljšon, Ž. obšč. Chim. 20, 425 (1950), (Beilstein EIII,2, 1314)

108) G. Wohlleben, Angew. Chem. 68, 752 (1952)

109) J.E. Eastham, R. Teranishi, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 192 (1973)

110) R.C. Weast (Ed.), Handbook of Chemistry and Physics. 56th Ed. C.R.C. Press (1975)

111) L.F. Fieser, M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis. Vol. I, Wiley, New York, (1967), S.1276

112) K.B. Sharpless, R.F. Lauer, A.Y. Teranishi, J. Amer. Chem. Soc. 95, 6137 (1973)

113) H.R. Nace, R.N. Iacona, J. Org. Chem. 29, 3498 (1964)

114) G.F. Green, A.G. Long, J. Chem. Soc. (1961), 2532

115) F. Sondheimer, N. Stjernström, D. Rosenthal, J. Org. Chem. 24, 1280 (1959)

116) M.P. Cava, B.R. Vogt, J. Org. Chem. 30, 3775 (1965)

117) W. Reusch, R. LeMahieu, J. Org. Chem. 28, 2443 (1963)

118) Datensammlung: G.Snatzke, F. Snatzke in H. Kienitz, R. Bock, W. Fresenius, W. Huber, G. Tölg (Eds.), Analytiker-Taschenbuch, Bd. 1,S. 217, Springer, Berlin (1980)

119) S. Coffey (Ed.), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2.Ed. Vol. IV A (1973)

120) a) N.D. Epiotis, W.F. Cherry, F. Bernardi, W.J. Hehre,
J. Amer. Chem. Soc. 98, 4361 (1976)
b) N.D. Epiotis, W.F. Cherry,
J. Amer. Chem. Soc. 98, 4365 (1976)

121) analog zu: W.L. Jorgensen, L. Salem, The Organic Chemist's Book of Orbitals, Academic Press, N.Y. (1973)

122) vergleiche: K.W. Thunemann, R.J. Buenker, Chem. Phys. 47, 313 (1980) und dort zitierte Literatur

123) J. von Niessen, W.P. Kraemer, L.S. Cederbaum, J. Electron. Spec. Rel. Phen. 8, 179 (1976)

124) G. de Alti, P. Decleva, A. Sgamelotti, Gaz. Chim. Ital. 110, 49 (1980)

125) J.M. Hollas, Die Symmetrie von Molekülen, W. de Gruyter, Berlin (1975) S.66

126) a) J.A. Sell, A. Kuppermann, Chem. Phys. Lett. 61, 355 (1979)
b) P. Tringuelli, G. Marino, P. Tatticchi, G. Distefano, F.P. Colonna, S. Pignataro,
J. Chem. Soc. Perkin II (1976) 276

127) G. de Alti, P. Decleva, Chem. Phys. Lett. 77, 413 (1981)

128) M.B. Robin, Higher Excited States of Polyatomic Molecules, Vol. I, Academic Press, N.Y. (1974) S. 76

129) G. Snatzke, Angew. Chem. 91, 380 (1979)

130) C.L. Roebber, D.P. Gerrity, K. Hemley, V. Vaida, Chem. Phys. Lett. 75, 104 (1980)

131) Lit. 128) Vol. II (1975) S. 185

132) B. Nordén, R. Håkansson, B. Pedersen, E.W. Thulstrup, Chem. Phys. 33, 355 (1978)

133) B. Nordén, Chemica Scripta 7, 226 (1975)

134) vergleiche: R. Håkansson, B. Nordén, E.W. Thulstrup, Chem. Phys. Lett. 50, 305 (1977)

135) Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Snatzke herzlich für die Anfertigung der Rechnerprogramme bzw. die Kurvenanpassungen

136) vergleiche die Situation bei Olefinen in: J. Fudec, D.L. Kirk, Tetrahedron 32, 2475 (1976)

137) M. Igarashi, A. Tajiri, M. Hatano,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 54, 1511 (1981)
138) a) A. Gażat, J. Koput, K. Kiełczewski,
Bull. Acad. Polon. Sci. 25, 765 (1977)
b) B.E. Barker, M.F. Fox, Chem. Soc. Rev. 143 (1980)
c) J. Pitha, R.N. Jones, Can. J. Chem. 44, 3031 (1966)
139) G. Snatzke in F. Ciardelli, P. Salvadori (Eds.),
Fundamental Aspects and Recent Developements in ORD
and CD, Heyden, London (1973)
140) D.N. Kirk, W. Klyne,
J. Chem. Soc. Perkin I (1974) 1076
141) J. Hoffmann, Dissertation, Bochum (1979) S. 82
142) F. Bohlmann, C. Zdero, M. Grenz,
Chem. Ber. 107, 2730 (1974)
143) Z. Samek, J. Harmatha, L. Novotný, F. Šorm,
Coll. Czech. chem. Commun. 34, 2792 (1969)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Wolfgang Lindner
Geburtsdatum:	13. November 1952
Geburtsort:	Dinslaken (Kreis Wesel)
Eltern:	Fritz Lindner ; Anna Lindner, geb. Manderscheid
Beruf des Vaters:	Zimmermann

Ausbildung und berufliche Tätigkeit:

Apr. 1959 - Apr. 1963	Evangelische Volksschule in Oberhausen
Apr. 1963 - Jul. 1969	Realschule in Oberhausen
Aug. 1969 - Jun. 1972	Chemielaborantenausbildung im Max-Planck-Institut f. Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr
Jun. 1972 - Sep. 1972	berufliche Tätigkeit als Laborant im oben genannten Institut
Jan. 1974 - Mär. 1974	
Okt. 1972 - Dez. 1973	Bundeswehrdienst
Apr. 1974 - Sep. 1976	Studium des Chemieingenieurwesens an der Fachhochschule Niederrhein, Krefeld; Abschluß: Chem.-Ing.(grad.)
Okt. 1976 - Nov. 1979	Chemiestudium an der Ruhr-Universität Bochum; Abschluß: Dipl.-Chem.
Dez. 1979	Beginn der vorliegenden Doktorarbeit bei Prof. Dr. G. Snatzke
seit Jan. 1980	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhr- Universität Bochum

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353